Protokoll

Dieses Versuchsprotokoll wurde von den Autoren zur Verfügung gestellt, um den Lesern zusätzliche Informationen über ihre Arbeit zu geben.

Protokoll für: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-Covid-19-Impfstoffs BNT162b2. N Engl J Med 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Sicherheit und Wirksamkeit des BNT162b2-COVID-19-Impfstoffs

Diese Ergänzung enthält folgende Artikel:



A PHASE 1/2, PLACEBO-KONTROLLIERT, RANDOMISIERT, BEOBACHTER-BLIND, Dosisfindungsstudie zur Beschreibung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenziellen Wirksamkeit von SARS-COV-2-RNA IMPFKANDIDATEN GEGEN COVID-19 BEI GESUNDEN ERWACHSENEN

Studieninterventionsnummer:	PF-07302048
Studieninterventionsname: US	RNA-basierte COVID-19-Impfstoffe
IND-Nummer:	19736
EudraCT-Nummer:	N / A
Protokollnummer:	C4591001
Phase:	1/2

Kurzer Titel: Eine Phase-1/2-Studie zur Beschreibung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenziellen Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Erwachsenen

Zusammenfassung der Änderungstabelle zur Protokolländerung

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
Originalprotokoll	15. April 2020	N / A

INHALTSVERZEICHNIS

LISTE DER TABELLEN

1. ZUSAMMENFASSUNG DES PROTOKOLLS

1.1. Zusammenfassung

Kurzer Titel: Eine Phase-1/2-Studie zur Beschreibung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenziellen Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Erwachsenen

Begründung

Eine in Wuhan, China, entdeckte Lungenentzündung unbekannter Ursache wurde erstmals im Dezember 2019 gemeldet. Am 8. Januar 2020 wurde der Erreger, der diesen Ausbruch verursachte, als neuartiges Coronavirus 2019 identifiziert. Der Ausbruch wurde am 30. Januar zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite erklärt 2020. Am 12. Februar 2020 wurde das Virus offiziell als schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet, und die WHO benannte die durch SARS-CoV-2 verursachte Krankheit offiziell als Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). . Am 11. März 2020 hat die WHO den Status des COVID-19-Ausbruchs von „Epidemie" auf „Pandemie" hochgestuft, der sich nun weltweit mit hoher Geschwindigkeit ausbreitet.

Derzeit gibt es keine Impfstoffe zur Vorbeugung einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder antivirale Medikamente zur Behandlung von COVID-19. Angesichts der schnellen Übertragung von COVID-19 und der Häufigkeit von Krankheiten in den Vereinigten Staaten und anderswo ist die schnelle Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs von größter Bedeutung.

BioNTech hat RNA-basierte Impfstoffkandidaten mithilfe eines Plattformansatzes entwickelt, der die schnelle Entwicklung von Impfstoffen gegen neu auftretende Viruserkrankungen, einschließlich SARS-CoV-2, ermöglicht. Jeder Impfstoffkandidat basiert auf einer von drei RNA-Plattformen: unmodifizierte Messenger-RNA (uRNA), Nukleosid-modifizierte Messenger-RNA (modRNA) oder selbstverstärkende Messenger-RNA (saRNA). Jeder Impfstoffkandidat exprimiert 1 von 2 Antigenen: das SARS-CoV-2-Volllängen-P2-Mutanten-„Heads-Up"-Präfusions-Spike-Glykoprotein (P2 S) (Version 9) oder einen trimerisierten SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-Rezeptor. Bindungsdomäne (RBD) (Version 5). Die 4 SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten, die in dieser Studie getestet werden, sind daher:

BNT162a1 (Variante RBL063.3): eine uRNA, die für die RBD kodiert;

BNT162b1 (Variante RBP020.3): eine modRNA, die für die RBD kodiert;

BNT162b2 (Variante RBP020.2): eine modRNA, die für P2 S kodiert;

BNT162c2 (Variante RBP020.3): eine saRNA, die für die RBD kodiert.

Alle Kandidaten sind in der gleichen Lipid-Nanopartikel-Zusammensetzung (LNP) formuliert. Diese Studie soll die Sicherheit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit dieser 4 prophylaktischen BNT162-Impfstoffe gegen COVID-19 untersuchen.

Es wird erwartet, dass die verschiedenen Impfstoffkandidaten möglicherweise nicht alle zu Beginn der Studie verfügbar sind. In diesem Fall werden sie nacheinander in die Studie aufgenommen, sobald sie veröffentlicht werden. Eine Phase-1/2-Studie mit denselben Impfstoffkandidaten (BNT162-01), die BioNTech in Deutschland an Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren durchführt, soll im April 2020 beginnen. Studie C4591001 soll die deutsche Studie ergänzen und erweitern Untersuchung und Bestätigung des/der optimalen Impfstoffkandidaten (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2 oder BNT162c2), der Dosisstufe(n), der Anzahl der Dosen und des Verabreichungsplans.

Ziele, Schätzungen und Endpunkte

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primär:	**Primär:**	**Primär:**
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: - Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis - Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis - Unerwünschte Ereignisse (UE) von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis - Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis	- Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) - Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) - AEs - SAEs
	Darüber hinaus betrug in Sentinel-Kohorten ab Stufe 1 der Prozentsatz der Teilnehmer mit: - Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 - Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2	Einzelheiten zu den Laborparametern für Hämatologie und Chemie finden Sie inAbschnitt 10.2
Sekundär:	**Sekundär:**	**Sekundär:**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer), zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention: ***Sentinel-Kohorten der Stufe 1:***7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 ***Nonsentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2:***21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 ***Kohorte(n) der Stufe 3:***1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2	

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
	- Geometrische Mitteltiter (GMTs) zu jedem Zeitpunkt - Geometrischer mittlerer Faltenanstieg (GMFR) von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt danach Impfung - Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter
	- Geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) zu jedem - GMFR-Zeitpunkt vom Anstieg vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt nach der Impfung - Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel
Bewertung der Wirksamkeit prophylaktischer BNT162-Impfstoffe gegen bestätigtes COVID-19	- Geometrisches Mittelverhältnis (GMR), geschätzt durch das Verhältnis des geometrischen Mittels der SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstiter zum geometrischen Mittel der SARS-CoV-2-spezifischen Bindungsantikörperspiegel zu jedem Zeitpunkt Bei Teilnehmern, die nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – Infektionsratenverhältnis) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	- SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter - SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel. SARS- - CoV-2-RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
Tertiär/Explorativ:	**Tertiär/Explorativ:**	**Tertiär/Explorativ:**
Um die Beziehung zwischen den serologischen SARS-CoV-2-Parametern zu beschreiben und: - NAAT-bestätigtes COVID-19. - Symptomatisches SARS-CoV-2 Infektion - Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion		Nichtimpfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel

Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2-Studie zur Dosisfindung und Auswahl von Impfstoffkandidaten an gesunden Erwachsenen.

Die Studie wird die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit von bis zu vier verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bewerten:

-Als 2-Dosis-Schema (im Abstand von 21 oder 60 Tagen) oder als Einzeldosis-Schema

-In bis zu 3 verschiedenen Dosierungsstufen

- In 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre und 18 bis 85 Jahre [geschichtet als ≤55 oder >55 Jahre])

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen möglicherweise nicht begonnen werden, Gruppen kann vorzeitig beendet werden und/oder es können Gruppen hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder die zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Die Studie besteht aus 3 Phasen. Stufe 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten, Dosisstufe(n), Anzahl der Dosen und Verabreichungsplan (wobei die ersten 15 Teilnehmer jeder Dosisstufe jedes Impfstoffkandidaten eine Sentinel-Kohorte bilden); Stufe 2: eine Phase mit erweiterter Kohorte; und Stufe 3: eine endgültige Kandidaten-/Dosis-Großphase. Diese Phasen und der Verlauf zwischen ihnen werden im Schema detailliert beschrieben (Abschnitt 1.2).

Zahl der Teilnehmer

Jede Gruppe in Stufe 1 besteht aus 15 Teilnehmern (12 erhalten einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo). In dieser Phase sind unter der Annahme, dass nach der anfänglichen Dosiserhöhung zwei Dosisstufen ausgewählt werden, bis zu 56 potenzielle Gruppen vorgesehen; Wenn alle Gruppen vollständig eingeschrieben sind, entspricht dies einer Gesamtzahl von 840 Teilnehmern.

Jede Gruppe in Stufe 2 wird 225 Teilnehmer umfassen (180 erhalten einen aktiven Impfstoff und 45 erhalten ein Placebo). Die Gesamtzahl der in dieser Phase einzuschreibenden Teilnehmer hängt von der Anzahl der zu verfolgenden Gruppen ab.

Der für Stufe 3 ausgewählte Impfstoffkandidat/die ausgewählte Dosisstufe umfasst 3000 Teilnehmer. Eine gleiche Anzahl von Teilnehmern erhält ein Placebo, das heißt, sie werden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Interventionsgruppen und Dauer

Die Studie kann Einzeldosis- und 2-Dosis-Schemata (im Abstand von 21 oder 60 Tagen) von 3 verschiedenen Dosisstufen von 4 Prüf-RNA-Impfstoffkandidaten zur aktiven Immunisierung gegen COVID-19 in 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre alt und 18 bis 85 Jahre alt [geschichtet als ≤55 oder >55 Jahre alt]):

- BNT162a1 (RNA-LNP-Impfstoff, der uRNA nutzt und für die RBD kodiert): 3 µg, 10 µg, 30 µg
- BNT162b1 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für die RBD kodiert): 10 µg, 30 µg, 100 µg
- BNT162b2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für P2 S kodiert): 10 µg, 30 µg, 100 µg

- BNT162c2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der saRNA nutzt und für die RBD kodiert): 3 µg, 10 µg, 30 µg

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Die Dauer der Studiennachbeobachtung kann bei Teilnehmern kürzer sein, die in den Dosierungsarmen der Stufen 1 und 2 eingeschrieben sind und nicht in Stufe 3 evaluiert werden.

Datenüberwachungsausschuss oder anderer unabhängiger Aufsichtsausschuss

Für die Studie wird ein IRC eingesetzt, ein internes Pfizer-Komitee, das die Daten überprüft, um eine Dosissteigerung oder Änderungen bei der Fortführung bestimmter Gruppen zu ermöglichen.

Es wird ein externes Datenüberwachungskomitee (DMC) gebildet, das die kumulativen unverblindeten Daten während der gesamten Studie überprüft.

Statistische Methoden

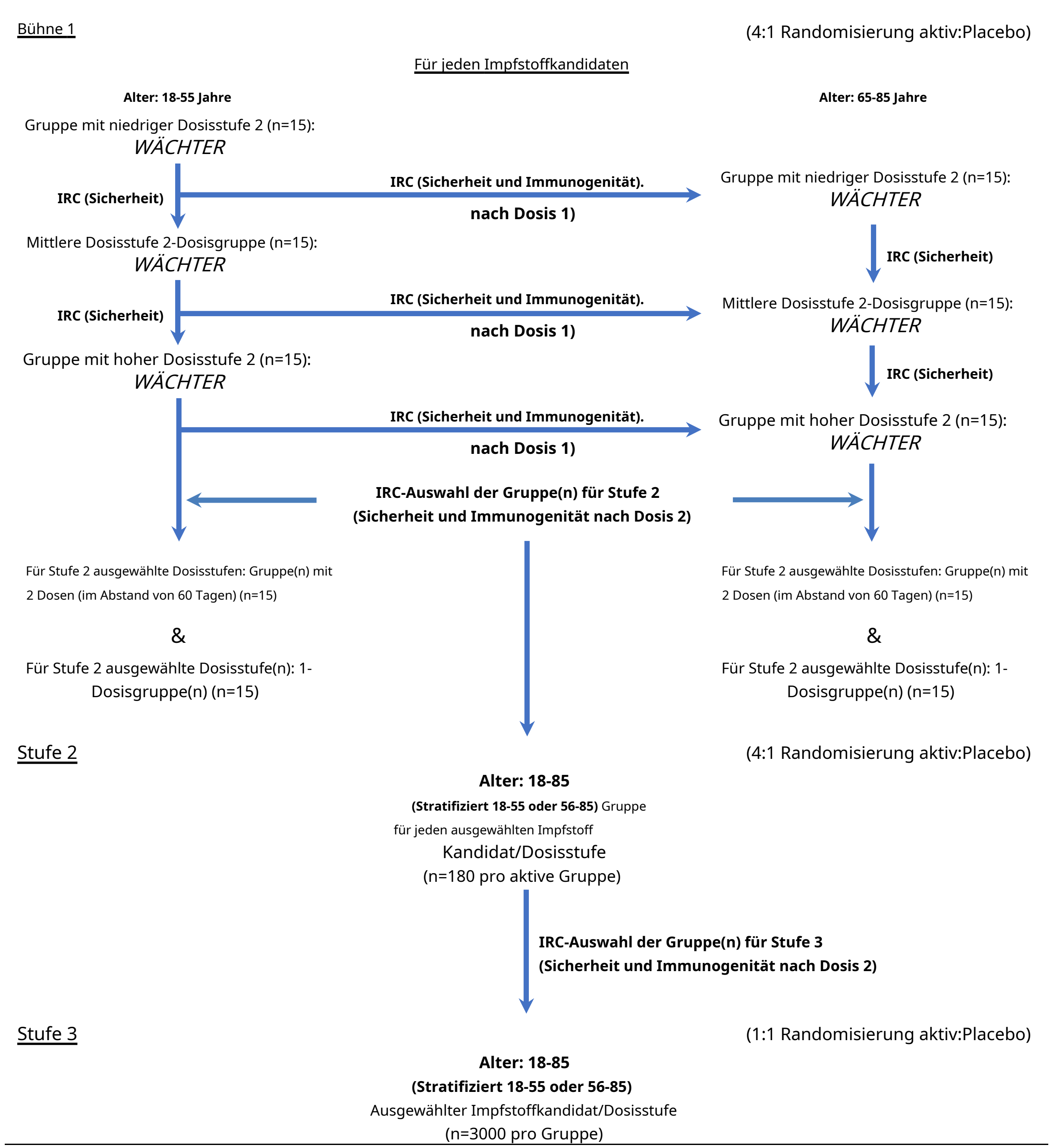
Die Stichprobengröße der Studie für die ersten beiden Phasen der Studie basiert nicht auf statistischen Hypothesentests. Für die dritte Stufe, bei der von einer tatsächlichen Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) von 70 % ausgegangen wird, liefern 53 Fälle von COVID-19 eine Aussagekraft von 90 %, um auf eine tatsächliche VE >20 % zu schließen. Dies würde mit 3000 Teilnehmern pro Gruppe erreicht werden, basierend auf der Annahme einer Inzidenzrate von 1,7 % in der Placebogruppe und einer Nichtauswertbarkeit von 20 % der Teilnehmer.

Das primäre Sicherheitsziel wird durch deskriptive zusammenfassende Statistiken für lokale Reaktionen, systemische Ereignisse, abnormale hämatologische und chemische Laborparameter (nur Sentinel-Kohorten) sowie UEs und SAEs für jede Impfstoffgruppe bewertet. Zur Zusammenfassung von UEs wird ein dreistufiger Ansatz verwendet.

Die sekundären Immunogenitätsziele werden deskriptiv anhand von GMT, GMC, GMFR, Prozentsatz der Teilnehmer mit ≥4-fachem Anstieg und GMC-Verhältnis sowie den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (CIs) für SARS-CoV-2-spezifisches WT-Serum bewertet neutralisierende Titer, SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsspiegel zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Für das sekundäre Wirksamkeitsziel ist VE definiert als VE = 100 × (1 – IRR), wobei IRR das Infektionsratenverhältnis ist, das berechnete Verhältnis der COVID-19-Inzidenz in der aktiven Impfstoffgruppe zur Inzidenz in der Placebogruppe. Die Nullhypothese (VE ≤ 20 %) wird abgelehnt, wenn die Untergrenze des 95 %-KI für VE > 20 % ist; Es ist keine Zwischenanalyse von VE geplant.

1.2. Schema



Abkürzung: IRC = Internal Review Committee.

1.3. Zeitplan der Aktivitäten

Die SoA-Tabelle bietet einen Überblick über die Protokollbesuche und -verfahren. Siehe dieSTUDIENBEWERTUNG UND -VERFAHRENIm Abschnitt des Protokolls finden Sie detaillierte Informationen zu jedem Verfahren und jeder Bewertung, die für die Einhaltung des Protokolls erforderlich sind.

Der Prüfer kann zusätzlich zu den in der SoA-Tabelle aufgeführten Besuchen (ungeplante Besuche) planen, um Evaluierungen oder Beurteilungen durchzuführen, die zum Schutz des Wohlbefindens des Teilnehmers erforderlich sind.

1.3.1. Sentinel-Kohorten der Stufe 1

Ein ungeplanter Besuch bei einer potenziellen COVID-19-Erkrankung und ein ungeplanter Besuch bei einem potenziellen COVID-19-Rekonvaleszenten sind zu jedem Zeitpunkt zwischen Besuch 1 (Impfung 1) und Besuch 10 (24-monatige Nachuntersuchung) erforderlich, bei dem der Verdacht auf COVID-19 besteht.

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 14 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	154 bis 168 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Holen Sie eine Einverständniserklärung ein	X												
Teilnehmernummer vergeben	X												
Erhalten Sie Demographie und Daten zur Krankengeschichte	X												
Informieren Sie sich über die aktuell eingenommenen Medikamente	X												
Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch	X	X	X	X	X	X	X						

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 14 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	154 bis 168 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Messen Sie die Vitalfunktionen (einschließlich Körpertemperatur)	X	X	X	X	X	X	X						
Entnehmen Sie eine Blutprobe für die Hämatologie und Chemie Labortests[A]	~10 ml		~10 ml	~10 ml	~10 ml	~10 ml							
Entnehmen Sie eine Screening-Blutprobe für HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests	~10 ml												
Serologischer Test auf eine frühere COVID-19-Infektion	~20 ml												
Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest durch (falls zutreffend)	X	X			X								
Nehmen Sie Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel)[B]		X			X							X	
Sammeln Sie Informationen zu Impfstoffen außerhalb der Studie	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Bestätigen Sie die Berechtigung	X	X			X								
Sammeln Sie verbotene Medikamente			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Überprüfen Sie die Hämatologie und Ergebnisse der Chemie		X		X	X	X	X						
Überprüfen Sie die vorübergehende Verzögerung Kriterien		X			X								

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 14 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	154 bis 168 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Bestätigen Sie die Verwendung von Verhütungsmitteln (falls zutreffend)	X	X	X	X	X	X	X	X					
Erhalten Sie die Randomisierungsnummer und die Studienintervention Zuweisung		X											
Entnehmen Sie eine Blutprobe zur Beurteilung der Immunogenität		~50 ml		~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml		~50 ml
Studienintervention durchführen		X			X								
Bewerten Sie akute Reaktionen mindestens 30 Minuten nach der Studie Interventionsverwaltung[c]		X			X								
Stellen Sie dem Teilnehmer ein 7-Tage-E-Tagebuch, ein Thermometer und ein Messgerät zur Verfügung		X			X								
Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten (die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal)		←		→	←	→							
Überprüfen Sie das laufende E-Tagebuch Symptome und Stopptermine erhalten					X		X						
Sammeln Sie gegebenenfalls AEs und SAEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 14 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	154 bis 168 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Sammeln Sie das E-Tagebuch oder helfen Sie dem Teilnehmer beim Löschen Anwendung							X						
Sammlung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose)												X	X

Abkürzungen: e-diary = elektronisches Tagebuch; HBc Ab = Hepatitis-B-Kernantikörper; HBsAg = Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HCV-Ab = Hepatitis-C-Virus-Antikörper; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; vax = Impfung.

A. Hämatologie: Hämoglobin, großes Blutbild mit Differentialblutbild und Blutplättchen. Blutchemie: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Blutharnstoffstickstoff (BUN) und Kreatinin.

B. Bei den Besuchen 1 und 4 werden zwei Abstriche entnommen. Einer wird (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) innerhalb von 24 Stunden getestet und die Impfung wird nur fortgesetzt, wenn er NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist. Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.

C. Die ersten 5 Teilnehmer jeder Sentinel-Gruppe werden nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 4 Stunden lang vor Ort beobachtet. Die weitere Impfung beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers.

1.3.2. Nonsentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2

Zwischen Besuch 1 (Impfung 1) und Besuch 7 (24-monatige Nachuntersuchung), bei dem ein Verdacht auf COVID-19 besteht, sind jederzeit ein ungeplanter Besuch bei einer potenziellen COVID-19-Erkrankung und ein ungeplanter Besuch bei einem potenziellen COVID-19-Rekonvaleszenten erforderlich.

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	7	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	2 Wochen Nachverfolgen Besuchen	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Nachverfolgen Besuchen	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1 oder 56 bis 70 Tage Nach Besuch 1[A]	12 bis 16 Tage Nach Besuch 2	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	154 bis 168 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Holen Sie eine Einverständniserklärung ein	X								
Teilnehmernummer vergeben	X								
Erhalten Sie Demografie- und Krankengeschichtedaten	X								
Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch	X								
Messen Sie die Vitalfunktionen	X								
Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest durch (falls zutreffend)	X	X							
Sammeln Sie Informationen zu Impfstoffen außerhalb der Studie	X	X	X	X	X				
Sammeln Sie verbotene Medikamente		X	X	X	X	X	X	X	X
Bestätigen Sie die Berechtigung	X	X							
Temperatur messen (Körper)	X	X							
Überprüfen Sie die Kriterien für vorübergehende Verzögerungen	X	X							
Bestätigen Sie die Verwendung von Verhütungsmitteln (falls zutreffend)	X	X	X	X					
Erhalten Sie die Randomisierungsnummer und die Zuordnung der Studieninterventionen	X								

Besuchsnummer	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**Ungeplant**	**Ungeplant**
Besuchen Sie die Beschreibung	**Impfung 1**	**Impfung 2**	**2 Wochen Nachverfolgen Besuchen**	**1 Monat Nachverfolgen Besuchen**	**6 Monate Nachverfolgen Besuchen**	**12 Monate Nachverfolgen Besuchen**	**24 Monate Nachverfolgen Besuchen**	**Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen**	**Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen**
Besuchsfenster (Tage)	**Tag 1**	**19 bis 23 Tage Nach Besuch 1 oder 56 bis 70 Tage Nach Besuch 1A**	**12 bis 16 Tage Nach Besuch 2**	**28 bis 35 Tage Nach Besuch 2**	**154 bis 168 Tage später Besuch 2**	**350 bis 378 Tage später Besuch 2**	**714 bis 742 Tage später Besuch 2**	**Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn**	**28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch**
Entnehmen Sie eine Blutprobe zur Beurteilung der Immunogenität	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml	~50 ml		~50 ml
Nehmen Sie einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel).	X	X						X	
Studienintervention durchführen	X	X							
Bewerten Sie akute Reaktionen mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung der Studienintervention	X	X							
Stellen Sie dem Teilnehmer ein 7-Tage-E-Tagebuch, ein Thermometer und ein Messgerät zur Verfügung	X	X							
Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten (die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal)	←→	←→							
Überprüfen Sie die aktuellen E-Tagebuch-Symptome und erhalten Sie Endtermine		X	X						
Sammeln Sie gegebenenfalls AEs und SAEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sammeln Sie das E-Tagebuch oder helfen Sie dem Teilnehmer beim Löschen des Antrags			X						
Sammlung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose)								X	X

Abkürzung: e-diary = elektronisches Tagebuch.

A. Das Fenster für Besuch 2 hängt vom Dosierungsplan für die zugewiesene Gruppe ab.

1.3.3. Kohorte(n) der Stufe 3

Zwischen Besuch 1 (Impfung 1) und Besuch 6 (24-monatige Nachuntersuchung), bei dem ein Verdacht auf COVID-19 besteht, sind jederzeit ein ungeplanter Besuch bei einer potenziellen COVID-19-Erkrankung und ein ungeplanter Besuch bei einem potenziellen COVID-19-Rekonvaleszenten erforderlich.

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Sicherheit Telefon Kontakt	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1 oder 56 bis 70 Tage Nach Besuch 1[A]	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	154 bis 168 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Holen Sie eine Einverständniserklärung ein	X							
Teilnehmernummer vergeben	X							
Erhalten Sie Demografie- und Krankengeschichtedaten	X							
Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch	X							
Messen Sie die Vitalfunktionen	X							
Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest durch (falls zutreffend)	X	X						
Sammeln Sie Informationen zu Impfstoffen außerhalb der Studie	X	X	X	X				
Sammeln Sie verbotene Medikamente		X	X	X	X	X	X	X
Bestätigen Sie die Berechtigung	X	X						
Temperatur messen (Körper)	X	X						
Überprüfen Sie die Kriterien für vorübergehende Verzögerungen	X	X						
Bestätigen Sie die Verwendung von Verhütungsmitteln (falls zutreffend)	X	X	X					
Erhalten Sie die Randomisierungsnummer und die Zuordnung der Studieninterventionen	X							
Entnehmen Sie eine Blutprobe zur Beurteilung der Immunogenität	~50 ml		~50 ml		~50 ml	~50 ml		~50 ml
Nehmen Sie einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel).	X	X					X	

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Sicherheit Telefon Kontakt	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Telegesundheit Besuchen	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1 oder 56 bis 70 Tage Nach Besuch 1A	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	154 bis 168 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Studienintervention durchführen	X	X						
Bewerten Sie akute Reaktionen mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung der Studienintervention	X	X						
Stellen Sie dem Teilnehmer ein 7-Tage-E-Tagebuch, ein Thermometer und ein Messgerät zur Verfügung	X	X						
Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten (die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal)	←→	←→						
Überprüfen Sie die aktuellen E-Tagebuch-Symptome und erhalten Sie Endtermine		X	X					
Sammeln Sie gegebenenfalls AEs und SAEs	X	X	X	X	X	X	X	X
Sammeln Sie das E-Tagebuch oder helfen Sie dem Teilnehmer beim Löschen des Antrags			X					
Telefonischer Kontakt				X				
Sammlung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose)							X	X

Abkürzung: e-diary = elektronisches Tagebuch.

A. Das Fenster für Besuch 2 hängt von den für Phase 3 ausgewählten Dosierungsplänen ab.

2. EINFÜHRUNG

Die BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffe werden derzeit zur Vorbeugung von COVID-19 bei gesunden Erwachsenen untersucht.

2.1. Studienbegründung

Der Zweck der Studie besteht darin, die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit von 4 BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Erwachsenen schnell zu beschreiben. Derzeit gibt es keine Impfstoffe zur Vorbeugung einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder antivirale Medikamente zur Behandlung von COVID-19. Angesichts der globalen Krise von COVID-19 und der schnellen Ausbreitung der Krankheit in den Vereinigten Staaten und anderswo ist die schnelle Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs von größter Bedeutung.

2.2. Hintergrund

Im Dezember 2019 kam es in Wuhan, China, zu einem Lungenentzündungsausbruch unbekannter Ursache. Im Januar 2020 wurde klar, dass ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) die Ursache war. Später im Januar wurde die genetische Sequenz des 2019-nCoV der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (MN908947.3) und das Virus wurde in die Kategorie kategorisiert*Betacoronavirus* Unterfamilie. Durch Sequenzanalyse ergab der Stammbaum eine engere Beziehung zu Isolaten des Virus des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) als zu einem anderen Coronavirus, das Menschen infiziert, dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-Virus.

SARS-CoV-2-Infektionen und die daraus resultierende Krankheit COVID-19 haben sich weltweit ausgebreitet und betreffen immer mehr Länder.

Am 11. März 2020 stufte die WHO den COVID-19-Ausbruch als Pandemie ein.[1]
Im Lagebericht der WHO vom 30. März 2020 wurden weltweit 693.224 bestätigte Fälle mit 33.106 Todesfällen verzeichnet, darunter 142.081 bestätigte Fälle mit 2.457 Todesfällen auf dem amerikanischen Kontinent.[2]Die Vereinigten Staaten verzeichnen derzeit weltweit die meisten gemeldeten Fälle. Zum Zeitpunkt dieser Mitteilung steigt die Zahl der bestätigten Fälle weltweit weiter an. Derzeit gibt es keine Impfstoffe oder wirksamen antiviralen Medikamente zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen oder der durch sie verursachten Krankheit COVID-19.[3]

Ein prophylaktischer, RNA-basierter SARS-CoV-2-Impfstoff bietet einen der flexibelsten und schnellsten verfügbaren Ansätze zur Immunisierung gegen das neu auftretende Virus.[4,5]

Die Entwicklung eines RNA-basierten Impfstoffs, der ein virales Antigen kodiert, das dann vom Impfstoffempfänger als Protein exprimiert wird, das schützende Immunantworten hervorrufen kann, bietet erhebliche Vorteile gegenüber traditionelleren Impfstoffansätzen. Im Gegensatz zu abgeschwächten Lebendimpfstoffen bergen RNA-Impfstoffe nicht die mit einer Infektion verbundenen Risiken und können an Personen verabreicht werden, denen kein Lebendvirus verabreicht werden kann (z. B. schwangere Frauen und Personen mit geschwächtem Immunsystem). RNA-basierte Impfstoffe werden über einen zellfreien In-vitro-Transkriptionsprozess hergestellt, der eine einfache und schnelle Produktion ermöglicht und die Aussicht auf die Produktion einer hohen Anzahl von Impfdosen in kürzerer Zeit als dies ermöglicht

traditionelle Impfansätze. Diese Fähigkeit ist von entscheidender Bedeutung, um in Ausbruchsszenarien die effektivste Reaktion zu ermöglichen.

In dieser Studie werden vier SARS-CoV-2-RNA-Lipid-Nanopartikel (RNA-LNP)-Impfstoffe evaluiert, die unterschiedliche RNA-Formate verwenden. Jeder Impfstoffkandidat basiert auf einer von drei RNA-Plattformen: unmodifizierte Messenger-RNA (uRNA), nukleosidmodifizierte Messenger-RNA (modRNA) oder selbstverstärkende Messenger-RNA (saRNA). Jeder Impfstoffkandidat exprimiert 1 von 2 Antigenen: das SARS-CoV-2-Volllängen-P2-Mutanten-„Heads-Up"-Präfusions-Spike-Glykoprotein (P2 S) (Version 9) oder eine trimerisierte SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-Rezeptorbindung Domäne (RBD) (Version 5). Die 4 SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten, die in dieser Studie getestet werden, sind daher:

- **BNT162a1**(Variante RBL063.3): nicht-nukleosidmodifizierte Uridin-haltige Messenger-RNA (uRNA) mit hoher intrinsischer Adjuvansität, die für die RBD kodiert.

- **BNT162b1**(Variante RBP020.3): Nukleosid-modifizierte Messenger-RNA (modRNA) mit abgestumpfter Fähigkeit zur Aktivierung des angeborenen Immunsensors und erhöhter Expression, die für die RBD kodiert.

- **BNT162b2**(Variante RBP020.2): Nukleosid-modifizierte Messenger-RNA (modRNA) wie oben, jedoch kodierend für P2 S.

- **BNT162c2**(Variante RBP020.3): selbstverstärkende Boten-RNA (saRNA), die für die RBD kodiert, in der höhere Mengen an Protein pro injizierter RNA-Matrize produziert werden können.

2.2.1. Klinischer Überblick

BNT162-Impfstoffe wurden bisher noch nicht an Menschen verabreicht und daher liegen keine klinischen Daten zu diesen spezifischen Impfstoffen vor. Allerdings wurden klinische Daten von anderen ähnlich formulierten uRNA-liposomalen Impfstoffen von BioNTech in onkologischen Studien vorgelegt[6]und kürzlich veröffentlichte Ergebnisse klinischer Studien mit modRNA-Influenza-Impfstoffen von Moderna,[7]
Es wird erwartet, dass die BNT162-Impfstoffe ein günstiges Sicherheitsprofil mit milden, lokalisierten und vorübergehenden Wirkungen aufweisen.

2.3. Nutzen-/Risikobewertung

Es gibt eine anhaltende globale COVID-19-Pandemie, für die keine präventiven oder therapeutischen Optionen verfügbar sind. Während derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von BNT162-Impfstoffen beim Menschen vorliegen, belegen die verfügbaren nichtklinischen Daten zu diesen Impfstoffen sowie Daten aus nichtklinischen Studien und klinischen Studien mit denselben oder verwandten RNA-Komponenten oder Antigenen ein günstiges Risiko/ Nutzenprofil. Zu erwartende Nebenwirkungen nach der Impfung werden voraussichtlich durch die von den Forschern festgelegte routinemäßige, symptomorientierte Standardbehandlung beherrschbar sein, und daher unterstützt das Profil dieser Impfstoffkandidaten den Beginn dieser klinischen Phase-1/2-Studie.

Ausführlichere Informationen über die bekannten und erwarteten Vorteile und Risiken sowie die vernünftigerweise zu erwartenden Nebenwirkungen von BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffen finden Sie in der Prüferbroschüre (IB), die als SRSD für diese Studie dient.

2.3.1. Risikobewertung

Mögliches klinisches Risiko Bedeutung	Zusammenfassung der Daten/Risikobegründung	Mitigationstrategie
Studienintervention: BNT162-RNA-basierter COVID-19-Impfstoff		
Mögliche lokale Reaktionen (Rötung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle) und systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen) nach der Impfung.	Hierbei handelt es sich um häufige Nebenwirkungen, die bei anderen Impfstoffen auftreten, wie in den Richtlinien des FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) zu Toxizitätsbewertungsskalen für gesunde erwachsene Freiwillige, die an klinischen Studien zu präventiven Impfstoffen teilnehmen, erwähnt.[8]	Das Studiendesign umfasst den Einsatz von Sentinel-Kohorten und Dosiserhöhungen, um die Einschreibungsrate genau zu überwachen und zu begrenzen, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Die Studie nutzt ein E-Tagebuch, um lokale Reaktionen und systemische Ereignisse in Echtzeit zu überwachen. Auch für Sentinel-Kohorten gelten Stoppregeln. Die ersten 5 Teilnehmer der Sentinel-Kohorte jeder Gruppe werden nach der Impfung 4 Stunden lang beobachtet, um etwaige unmittelbare Nebenwirkungen zu beurteilen.
Unbekannte Nebenwirkungen und Laboranomalien bei einem neuartigen Impfstoff.	Diese Studie ist eine der ersten beiden parallel laufenden klinischen Studien mit den BNT162-Impfstoffkandidaten und daher liegen für diesen Impfstoff keine klinischen Daten vor.	Das Studiendesign umfasst den Einsatz von Sentinel-Kohorten und Dosiserhöhungen, um die Einschreibungsrate genau zu überwachen und zu begrenzen, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Ein IRC und ein DMC werden während der gesamten Studie auch Sicherheitsdaten überprüfen. Auch für Sentinel-Kohorten gelten Stoppregeln. Die ersten 5 Sentinel-Kohortenteilnehmer jeder Gruppe werden nach der Impfung 4 Stunden lang beobachtet, um etwaige unmittelbare Nebenwirkungen zu beurteilen.
Potenzial für eine Verstärkung der COVID-19-Krankheit.	Nach der Impfung mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV), dem Katzen-Coronavirus und dem Dengue-Virus wurde eine Verstärkung der Erkrankung beobachtet.	Die Studie schließt Teilnehmer mit wahrscheinlich früherer oder aktueller COVID-19-Erkrankung aus. Bei allen Teilnehmern werden SARS-CoV-2-Antigen-spezifische Antikörper und SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter sowie eine COVID-19-Erkrankung, einschließlich Schweregradmarkern, beobachtet.
Studienabläufe		
Während der weltweiten SARS-CoV-2-Pandemie müssen die Teilnehmer Gesundheitseinrichtungen aufsuchen.	Ohne angemessene soziale Distanzierung und PSA besteht die Möglichkeit einer erhöhten Exposition gegenüber SARS-CoV-2.	Pfizer wird mit den Standorten zusammenarbeiten, um eine angemessene COVID-19-Präventionsstrategie sicherzustellen.
Während der Studie wird eine Venenpunktion durchgeführt.	An der Venenpunktionsstelle besteht die Gefahr von Blutungen, Blutergüssen, Hämatombildung und Infektionen.	Nur entsprechend qualifiziertes Personal würde die Blutentnahme durchführen.

2.3.2. Nutzenbewertung

Zu den Vorteilen für einzelne Teilnehmer können gehören:

- Erhalt eines potenziell wirksamen COVID-19-Impfstoffs während einer globalen Pandemie
- Zugang zu COVID-19-Diagnostik und Antikörpertests
- Beitrag zur Forschung, um anderen in einer Zeit der globalen Pandemie zu helfen

2.3.3. Allgemeine Nutzen-Risiko-Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für die an dieser Studie teilnehmenden Teilnehmer sind die potenziellen Risiken, die im Zusammenhang mit dem RNA-basierten COVID-19-Impfstoff BNT162 identifiziert wurden, durch die erwarteten Vorteile gerechtfertigt, die sich für gesunde Teilnehmer ergeben können.

3. ZIELE, SCHÄTZUNGEN UND ENDPUNKTE

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primär:	**Primär:**	**Primär:**
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: - Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis - Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis - Unerwünschte Ereignisse (UE) von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis - Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis. Darüber hinaus betrug in Sentinel-Kohorten ab Stufe 1 der Prozentsatz der Teilnehmer mit: - Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 - Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2	- Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) - Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) - AEs - SAEs Einzelheiten zu den Laborparametern für Hämatologie und Chemie finden Sie in Abschnitt 10.2

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Sekundär:	**Sekundär:**	**Sekundär:**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer), zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention: ***Sentinel-Kohorten der Stufe 1:***7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 ***Nonsentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2:***21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 ***Kohorte(n) der Stufe 3:***1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 - Geometrische Mitteltiter (GMTs) zu jedem Zeitpunkt - Geometrischer mittlerer Faltenanstieg (GMFR) von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt danach Impfung - Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter
	- Geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) zu jedem GMFR-Zeitpunkt von vor - der ersten Dosis der Studienintervention bis zu jedem Zeitpunkt nachfolgenden Zeitpunkt - Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel
	- Geometrisches Mittelverhältnis (GMR), geschätzt durch das Verhältnis des geometrischen Mittels der SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstiter zum geometrischen Mittel der SARS-CoV-2-spezifischen Bindungsantikörperspiegel zu jedem Zeitpunkt	- SARS-CoV2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter - SARS-CoV-2-Spike proteinspezifische Bindungsantikörperspiegel - SARS-CoV-2 RBD–spezifische Bindungsantikörperspiegel
Bewertung der Wirksamkeit prophylaktischer BNT162-Impfstoffe gegen bestätigtes COVID-19	Bei Teilnehmern, die nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – Infektionsratenverhältnis) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
Tertiär/Explorativ:	**Tertiär/Explorativ:**	**Tertiär/Explorativ:**
Um die Beziehung zwischen den serologischen SARS-CoV-2-Parametern zu beschreiben und: - NAAT-bestätigtes COVID-19. - Symptomatisches SARS-CoV-2 Infektion - Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion		Nichtimpfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel

4. STUDIENDESIGN

4.1. Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2-Studie zur Dosisfindung und Auswahl von Impfstoffkandidaten an gesunden Erwachsenen.

Die Studie wird die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit von bis zu vier verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bewerten:

- Als 2-Dosis-Schema (im Abstand von 21 oder 60 Tagen) oder als Einzeldosis-Schema
- In bis zu 3 verschiedenen Dosierungsstufen
- In 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre und 18 bis 85 Jahre [geschichtet als ≤55 oder >55 Jahre])

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen möglicherweise nicht begonnen werden, Gruppen kann vorzeitig beendet werden und/oder es können Gruppen hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder die zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Die Studie besteht aus 3 Phasen. Stufe 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten, Dosisstufe(n), Anzahl der Dosen und Verabreichungsplan (wobei die ersten 15 Teilnehmer jeder Dosisstufe jedes Impfstoffkandidaten eine Sentinel-Kohorte bilden); Stufe 2: eine Phase mit erweiterter Kohorte; und Stufe 3; eine endgültige Kandidaten-/Dosis-Großphase. Diese Phasen und der Verlauf zwischen ihnen werden im Schema detailliert beschrieben (Abschnitt 1.2).

Die Studie ist beobachterblind, da das äußere Erscheinungsbild der Prüfimpfstoffkandidaten und des Placebos unterschiedlich sein kann. Der Teilnehmer, der Prüfarzt, der Studienkoordinator und andere Mitarbeiter vor Ort werden verblindet. Am Studienort sind nur die Spender/Verwalter entblindet.

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors bei der Impfstoffzuteilung nicht blind seinfür die Teilnehmer der Stufe 1 und Stufe 2 .

4.1.1. Bühne 1

Jede Gruppe (Impfstoffkandidat/Dosisstufe/Altersgruppe/Anzahl der Dosen) umfasst 15 Teilnehmer; 12 Teilnehmer erhalten nach dem Zufallsprinzip einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo. Am 22. Tag erhalten diejenigen in 2-Dosis-Gruppen den gleichen Impfstoff wie am ersten Tag; Diejenigen in den Einzeldosisgruppen erhalten alle ein Placebo. Ausführliche Informationen zu allen potenziellen Gruppen in Stufe 1 finden Sie inTabelle 1.

Für jeden Impfstoffkandidaten/jede Dosisstufe/Altersgruppe:Die 15 Teilnehmer, die in jede 2-Dosis-Gruppe randomisiert werden, bilden eine Sentinel-Kohorte , für die Folgendes gilt:

- Zusätzliche Sicherheitsbewertungen (sieheAbschnitt 8.2)
- Kontrollierte Einschreibung:

  -Am ersten Tag können nicht mehr als 5 Teilnehmer (4 aktive, 1 Placebo) geimpft werden

  - Die ersten 5 Teilnehmer müssen nach der Impfung mindestens 4 Stunden lang vom Personal vor Ort verblindet auf etwaige akute Reaktionen beobachtet werden
  - Die Impfung der übrigen Teilnehmer beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers

- Anwendung von Stoppregeln
- IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten, um eine Eskalation auf die nächste Dosisstufe zu bestimmen

Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren werden erst gestartet, wenn die Sicherheits- und Immunogenitätsdaten für denselben Impfstoffkandidaten/dieselbe Dosisstufe vom IRC in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen als akzeptabel erachtet wurden.

Sobald das IRC einen Impfstoffkandidaten/eine Dosisstufe ausgewählt hat, um in Stufe 2 fortzufahren, werden für jede Alterskohorte zwei zusätzliche Gruppen in Stufe 1 für diesen Impfstoffkandidaten/diese Dosisstufe aufgenommen:

- Eine 2-Dosis-Gruppe, wobei die beiden Dosen im Abstand von 60 statt 21 Tagen verabreicht werden
- Eine 1-Dosis-Gruppe

In dieser Phase sind unter der Annahme, dass nach der anfänglichen Dosiserhöhung zwei Dosisstufen ausgewählt werden, bis zu 56 potenzielle Gruppen vorgesehen; Wenn alle Gruppen vollständig eingeschrieben sind, entspricht dies einer Gesamtzahl von 840 Teilnehmern.

4.1.2. Stufe 2

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie und/ oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, können eine oder mehrere Gruppen (Impfstoffkandidat/Dosisstufe) für die Fortsetzung ausgewählt werden Stufe 2. Die Teilnehmer dieser Stufe sind 18 bis 85 Jahre alt, gleichmäßig geschichtet: 18 bis 55 oder 56 bis 85 Jahre. Der Beginn jeder Altersgruppe hängt von zufriedenstellenden Sicherheits- und Immunogenitätsdaten der 18- bis 55-Jährigen bzw. der 65- bis 85-Jährigen ab Stufe 1 ab. Daher ist es möglich, dass die beiden Altersschichten nicht gleichzeitig starten.

In jeder für Stufe 2 ausgewählten Gruppe sollen 225 Teilnehmer im Verhältnis 4:1 randomisiert werden, um einen aktiven Impfstoff (180 Teilnehmer) oder ein Placebo (45 Teilnehmer) zu erhalten.

4.1.3. Stufe 3

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, kann eine Gruppe ausgewählt werden, um mit Stufe 3 fortzufahren. Teilnehmer dieser Stufe werden sein 18 bis 85 Jahre alt, gleichmäßig geschichtet: 18 bis 55 Jahre oder 56 bis 85 Jahre. Wie in Stufe 2 ist es möglich, dass die beiden Altersschichten nicht gleichzeitig beginnen.

Der für Stufe 3 ausgewählte Impfstoffkandidat/die ausgewählte Dosisstufe umfasst 3000 Teilnehmer. Eine gleiche Anzahl von Teilnehmern erhält ein Placebo, das heißt, sie werden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Die Dauer der Studiennachbeobachtung kann bei Teilnehmern kürzer sein, die in den Dosierungsarmen der Stufen 1 und 2 eingeschrieben sind und nicht in Stufe 3 evaluiert werden.

4.2. Wissenschaftliche Begründung für das Studiendesign

Aufgrund des potenziellen Risikos einer Krankheitsverstärkung wird im Rahmen der Studie eine zusätzliche Überwachung auf COVID-19 durchgeführt. Wenn bei einem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13,eine COVID-19-Erkrankung und ein anschließender Genesungsbesuch erfolgen. Im Rahmen dieser Besuche werden Proben (Nasenabstrich und Blut) zur Antigen- und Antikörperbewertung sowie zur Aufzeichnung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose) entnommen.

Für BNT162-RNA-basierte COVID-19-Impfstoffe liegen keine Daten zur Reproduktionssicherheit beim Menschen vor, es besteht jedoch kein Verdacht auf Teratogenität beim Menschen aufgrund des beabsichtigten Wirkmechanismus der Verbindung. Daher ist die Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode erforderlich (sieheAnhang 4).

4.3. Begründung für die Dosis

Aufgrund der Notwendigkeit einer schnellen Reaktion auf die neu aufgetretene COVID-19-Pandemie liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor, um die Dosisauswahl und die anfängliche Anfangsdosis experimentell zu validieren. Daher basieren die geplanten Anfangsdosen von 3 μg (für BNT162a1 und BNT162c2) und 10 μg (für BNT162b1 und BNT162b2) in dieser Studie auf nichtklinischen Erfahrungen mit denselben RNAs, die andere virale Antigene (wie Influenza- und HIV-Antigene) kodieren. Die allgemeine Sicherheit und Wirksamkeit von uRNA- und modRNA-Plattformen wurde in onkologischen klinischen Studien mit unterschiedlichen Verabreichungswegen nachgewiesen (NCT02410733, NCT03871348). Dosen von bis zu 400 μg Gesamt-uRNA wurden intravenös als RNA-Lipoplex (RNA-LPX) verabreicht, und Dosen von bis zu 1000 μg Gesamt-naked-modRNA wurden intratumoral verabreicht, beides ohne Anzeichen einer unvorhersehbaren Überstimulation des Immunsystems.

Basierend auf nichtklinischen Daten der RNA-Komponenten (uRNA, modRNA, saRNA), mit anderen Liposomen oder in Verbindung mit den Lipid-Nanopartikeln, die in dieser Studie klinisch getestet werden, wird erwartet, dass Dosen im Bereich von 1 bis 5 μg vorliegen immunogen sein und neutralisierende Antikörper induzieren; Es wird jedoch davon ausgegangen, dass 3- bis 10-fach höhere Dosen wahrscheinlich sind

erforderlich sein, um eine stärkere Antikörperreaktion hervorzurufen. Aufgrund früherer klinischer und nichtklinischer Erfahrungen ist davon auszugehen, dass Dosen von bis zu 100 µg gut vertragen werden.

Insgesamt gelten die in dieser Studie geplanten Anfangsdosen bei gesunden Teilnehmern als sicher, aber dennoch ausreichend, um eine antivirale Immunantwort auszulösen.

4.4. Definition des Studienendes

Ein Teilnehmer gilt als abgeschlossen, wenn er/sie alle Phasen der Studie, einschließlich des letzten Besuchs, abgeschlossen hat. Bitte beachten Sie, dass Teilnehmer, die in den Stufen 1 und 2 in Gruppen eingeschrieben sind, die nicht in die Stufe 3 übergehen, weniger als 24 Monate (jedoch nicht weniger als 6 Monate nach der letzten Impfung) nachbeobachtet werden dürfen.

Als Studienende gilt das Datum des letzten Besuchs des letzten Studienteilnehmers.

5. STUDIEREN SIE DIE BEVÖLKERUNG

Diese Studie kann ihre Ziele nur erreichen, wenn entsprechende Teilnehmer eingeschrieben sind. Die folgenden Zulassungskriterien dienen der Auswahl von Teilnehmern, für die eine Teilnahme an der Studie als angemessen erachtet wird. Bei der Entscheidung, ob ein bestimmter Teilnehmer für dieses Protokoll geeignet ist, sollten alle relevanten medizinischen und nichtmedizinischen Bedingungen berücksichtigt werden.

Eine prospektive Genehmigung von Protokollabweichungen von den Einstellungs- und Einschreibungskriterien, auch Protokollverzichtserklärungen oder Ausnahmen genannt, ist nicht zulässig.

5.1. Einschlusskriterien

Teilnehmer können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der folgenden Kriterien zutreffen:

Alter und Geschlecht:

1. Männliche oder weibliche Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 55 Jahren (einschließlich), 65 und 85 Jahren (einschließlich) oder 18 und 85 Jahren (einschließlich) zum Zeitpunkt der Randomisierung (abhängig vom Studienstadium).

   - Beziehen aufAnhang 4für Reproduktionskriterien für Männer (Abschnitt 10.4.1) und weiblich (Abschnitt 10.4.2) Teilnehmer.

Art des Teilnehmers und Krankheitsmerkmale:

2. Teilnehmer, die bereit und in der Lage sind, alle geplanten Besuche, Impfpläne, Labortests, Lebensstilüberlegungen und andere Studienverfahren einzuhalten.

3. Gesunde Teilnehmer, bei denen anhand der Krankengeschichte, der körperlichen Untersuchung und der klinischen Beurteilung des Prüfers festgestellt wird, dass sie für die Aufnahme in die Studie in Frage kommen.

Notiz: Gesunde Teilnehmer mit bereits bestehender stabiler Erkrankung, definiert als Erkrankung, die keine wesentliche Änderung der Therapie oder Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung in den 6 Wochen vor der Einschreibung erfordert, können eingeschlossen werden.

Einverständniserklärung:

4. Kann eine persönliche, unterschriebene Einverständniserklärung abgeben, wie in beschriebenAnhang 1Dazu gehört auch die Einhaltung der im ICD und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen.

5.2. Ausschlusskriterien

Teilnehmer werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:

Krankheiten:

1. Andere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, einschließlich neuer (innerhalb des letzten Jahres) oder aktiver Selbstmordgedanken/-verhaltens oder Laboranomalien, die das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder nach Einschätzung des Prüfarztes dazu führen können, dass der Teilnehmer für die Studie ungeeignet ist.

2. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem Hepatitis-B-Virus (HBV).

3. Vorgeschichte schwerer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Impfstoff und/oder schwerer allergischer Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf einen Bestandteil der Studienintervention(en).

4. Erhalt von Medikamenten zur Vorbeugung von COVID-19.

5. **Nur Stufe 1 und 2:** Frühere klinische oder mikrobiologische Diagnose von COVID-19.

6. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** Personen mit hohem Risiko für schweres COVID-19, einschließlich Personen mit einem der folgenden Risikofaktoren:

   - Hypertonie
   - Diabetes Mellitus
   - Chronische Lungenerkrankung
   - Asthma
   - Derzeitiges Dampfen oder Rauchen
   - Chronisches Rauchen in der Vorgeschichte im Vorjahr,
   - BMI > 30 kg/m^2
   - Erwarten Sie die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung innerhalb der nächsten 6 Monate

7. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** Personen, die derzeit in Berufen arbeiten, bei denen ein hohes Risiko einer Exposition gegenüber SARS-CoV-2 besteht (z. B. medizinisches Personal, Notfallpersonal).

8. Immungeschwächte Personen mit bekannter oder vermuteter Immunschwäche, festgestellt durch Anamnese und/oder Labor-/körperliche Untersuchung.

9. Personen mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine therapeutische Intervention erfordert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: systemischer oder kutaner Lupus erythematodes, Autoimmunarthritis/rheumatoide Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Sjögren-Syndrom, idiopathische Thrombozytopenie purpura , Glomerulonephritis, Autoimmunthyreoiditis, Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis), Psoriasis und insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 1).

10. Blutungsdiathese oder Zustand im Zusammenhang mit längerer Blutung, der nach Ansicht des Prüfers eine intramuskuläre Injektion kontraindizieren würde.

11. Frauen, die schwanger sind oder stillen.

Vorherige/begleitende Therapie:

12. Vorherige Impfung mit einem beliebigen Coronavirus-Impfstoff.

13. Personen, die eine Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie, einschließlich Zytostatika oder systemischen Kortikosteroiden, erhalten, z. B. wegen Krebs oder einer Autoimmunerkrankung, oder deren Erhalt während der gesamten Studie geplant ist. Wenn systemische Kortikosteroide kurzfristig (<14 Tage) zur Behandlung einer akuten Erkrankung verabreicht wurden, sollten Teilnehmer nicht in die Studie aufgenommen werden, bis die Kortikosteroidtherapie vor der Verabreichung der Studienintervention mindestens 28 Tage lang abgesetzt wurde. Inhalierte/vernebelte, intraartikuläre, intrabursale oder topische (Haut oder Augen) Kortikosteroide sind zulässig.

14. Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulin ab 60 Tagen vor Verabreichung der Studienintervention oder geplanter Erhalt während der gesamten Studie.

Vorherige/gleichzeitige klinische Studienerfahrung:

15. Teilnahme an anderen Studien mit Studienintervention innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn und/oder während der Studienteilnahme.

16. Frühere Teilnahme an anderen Studien mit Studieninterventionen, die Lipid-Nanopartikel enthalten.

Diagnostische Beurteilungen:

17. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** Positiver serologischer Test auf SARS-CoV-2-IgM- und/ oder IgG-Antikörper beim Screening-Besuch.

18. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** Jeder Screening-Hämatologie- und/oder Blutchemie-Laborwert, der der Definition einer Anomalie ≥ Grad 1 entspricht.

    Notiz: Mit Ausnahme von Bilirubin können Teilnehmer mit stabilen Anomalien Grad 1 (gemäß der Toxizitätsbewertungsskala) nach Ermessen des Prüfarztes als geeignet angesehen werden. (Hinweis: Eine „stabile" Laboranomalie Grad 1 ist definiert als ein Bericht von Grad 1 bei einer ersten Blutprobe, der bei wiederholten Tests an einer zweiten Probe desselben Teilnehmers ≤ Grad 1 bleibt.)

19. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** Positiver Test auf HIV, Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis-B-Kernantikörper (HBc-Abs) oder Hepatitis-C-Virus-Antikörper (HCV Abs) beim Screening-Besuch.

20. **Nur Sentinel-Teilnehmer in Phase 1:** SARS-CoV-2 NAAT-positiver Nasenabstrich innerhalb von 24 Stunden vor Erhalt der Studienintervention.

Weitere Ausschlüsse:

21. Mitarbeiter des Prüfzentrums oder Pfizer-Mitarbeiter, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, Personal des Prüfzentrums, das ansonsten vom Prüfarzt beaufsichtigt wird, und deren jeweilige Familienangehörige.

5.3. Überlegungen zum Lebensstil

5.3.1. Empfängnisverhütung

Der Prüfer oder sein Beauftragter wird in Absprache mit dem Teilnehmer bestätigen, dass der Teilnehmer aus der zulässigen Liste der Verhütungsmethoden (siehe Anhang 4, Abschnitt 10.4.4) und bestätigt, dass der Teilnehmer in die konsequente und korrekte Verwendung eingewiesen wurde. Zu den im angegebenen Zeitpunkt SoA, informiert der Prüfer oder Beauftragte den Teilnehmer über die Notwendigkeit, eine hochwirksame Empfängnisverhütung konsequent und korrekt anzuwenden, und dokumentiert das Gespräch und die Bestätigung des Teilnehmers im Teilnehmerdiagramm (die Teilnehmer müssen ihre konsistente und korrekte Anwendung von mindestens einer der ausgewählten Methoden bestätigen). der Empfängnisverhütung). Darüber hinaus wird der Prüfer oder Beauftragte die Teilnehmerin anweisen, sofort anzurufen, wenn die gewählte Verhütungsmethode abgebrochen wird oder wenn bei der Teilnehmerin oder Partnerin eine Schwangerschaft bekannt ist oder vermutet wird.

5.4. Bildschirmfehler

Als Screening-Misserfolge gelten Teilnehmer, die der Teilnahme an der klinischen Studie zustimmen, anschließend aber nicht nach dem Zufallsprinzip einer Studienintervention zugewiesen werden. Es ist ein minimaler Satz an Informationen zu Bildschirmfehlern erforderlich, um eine transparente Berichterstattung über Bildschirmfehler-Teilnehmer sicherzustellen, um die CONSORT-Veröffentlichungsanforderungen zu erfüllen und auf Anfragen von Regulierungsbehörden zu reagieren. Zu den minimalen Informationen gehören Demografie, Details zu Bildschirmfehlern, Zulassungskriterien und etwaige SAE.

Personen, die die Kriterien für die Teilnahme an dieser Studie nicht erfüllen (Screening-Fehler), können unter einer anderen Teilnehmernummer erneut überprüft werden.

5.5. Kriterien für die vorübergehende Verzögerung der Einschreibung/Randomisierung/ Studieninterventionsverwaltung

Die folgenden Erkrankungen sind vorübergehend oder selbstlimitierend und ein Teilnehmer kann geimpft werden, sobald die Erkrankung(n) abgeklungen ist/sind und keine anderen Ausschlusskriterien erfüllt sind.

1. Aktuelle fieberhafte Erkrankung (Körpertemperatur ≥ 100,4 °F [≥ 38 °C]) oder andere akute Erkrankung innerhalb von 48 Stunden vor der Verabreichung der Studienintervention. Dazu gehören aktuelle Symptome, die auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung hinweisen könnten:

   - Neuer oder verstärkter Husten;
   - Neue oder verstärkte Atemnot;
   - Neue oder verstärkte Halsschmerzen;
   - Neues oder verstärktes Keuchen;
   - Neue oder erhöhte Sputumproduktion;
   - Neue oder verstärkte verstopfte Nase;
   - Neuer oder vermehrter Nasenausfluss;
   - Geschmacks-/Geruchsverlust.

2. Erhalt eines saisonalen oder pandemischen Influenza-Impfstoffs innerhalb von 14 Tagen oder eines anderen Nichtstudienimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung der Studienintervention.

3. Voraussichtlicher Erhalt eines saisonalen oder pandemischen Influenza-Impfstoffs innerhalb von 14 Tagen oder eines anderen Nichtstudienimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen nach Verabreichung der Studienintervention.

4. Erhalt kurzfristiger (<14 Tage) systemischer Kortikosteroide. Die Verabreichung der Studienintervention sollte verschoben werden, bis die systemische Anwendung von Kortikosteroiden für mindestens 28 Tage eingestellt wurde. Inhalierte/vernebelte, intraartikuläre, intrabursale oder topische (Haut oder Augen) Kortikosteroide sind zulässig.

6. STUDIENINTERVENTION

Unter Studienintervention versteht man alle Prüfinterventionen, vermarkteten Produkte, Placebos, medizinischen Geräte oder Studienverfahren, die einem Studienteilnehmer gemäß dem Studienprotokoll verabreicht werden sollen.

Die Studie kann 2-Dosen- (im Abstand von 21 oder 60 Tagen) und Einzeldosispläne von 3 verschiedenen Dosisstufen von 4 Prüf-RNA-Impfstoffkandidaten zur aktiven Immunisierung gegen COVID-19 in 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre alt und 18 bis 85 Jahre alt [geschichtet als ≤55 oder >55 Jahre alt]). Diese 4 Untersuchungs-RNA

Impfstoffkandidaten mit Zusatz von Kochsalzlösung-Placebo sind die fünf potenziellen Studieninterventionen, die einem Studienteilnehmer verabreicht werden können:

- BNT162a1 (RNA-LNP-Impfstoff, der uRNA nutzt und für die RBD kodiert): 3 µg, 10 µg, 30 µg
- BNT162b1 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für die RBD kodiert): 10 µg, 30 µg, 100 µg
- BNT162b2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für P2 S kodiert): 10 µg, 30 µg, 100 µg
- BNT162c2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der saRNA nutzt und für die RBD kodiert): 3 µg, 10 µg, 30 µg

-Normale Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion)

Eine Liste aller potenziellen Gruppen in Phase 1 ist in Tabelle 1 aufgeführt. Jede dieser Gruppen kann in die späteren Phasen der Studie übergehen oder auch nicht.

Tabelle 1. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Alter Gruppe (Jahre)	Dosis 1			Dosis 2		
2-Dosis-Gruppen (Sentinel-Kohorten)			**Tag 1**			**Tag 22**		
a-3-2-Y (Sentinel) [uRNA 3 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)
a-10-2-Y (Sentinel) [uRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
a-30-2-Y (Sentinel) [uRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b1-10-2-Y (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
b1-30-2-Y (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b1-100-2-Y (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)
b2-10-2-Y (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
b2-30-2-Y (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b2-100-2-Y (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)

Tabelle 1. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Alter Gruppe (Jahre)	Dosis 1			Dosis 2		
c-3-2-Y (Sentinel) [saRNA 3 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)
c-10-2-Y (Sentinel) [saRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
c-30-2-Y (Sentinel) [saRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
a-3-2-O (Sentinel) [uRNA 3 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)
a-10-2-O (Sentinel) [uRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
a-30-2-O (Sentinel) [uRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b1-10-2-O (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
b1-30-2-O (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b1-100-2-O (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)
b2-10-2-O (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
b2-30-2-O (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
b2-100-2-O (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	100 µg	(n=12) (n=3)
c-3-2-O (Sentinel) [saRNA 3 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	3 µg	(n=12) (n=3)
c-10-2-O (Sentinel) [saRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	10 µg	(n=12) (n=3)
c-30-2-O (Sentinel) [saRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	30 µg	(n=12) (n=3)
Einzeldosisgruppen			**Tag 1**			**Tag 22**		
Axt-1-Y [uRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
b1-x-1-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
b2-x-1-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
cx-1-Y [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)

Tabelle 1. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Alter Gruppe (Jahre)	Dosis 1			Dosis 2		
Axt-1-O [uRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
b1-x-1-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
b2-x-1-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
cx-1-O [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	Placebo		(n=15)
2-Dosis-Gruppen (längerer Zeitplan)			**Tag 1**			**Tag 61**		
Axt-2L-Y [uRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
b1-x-2L-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
b2-x-2L-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
cx-2L-Y [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
Axt-2L-O [uRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162a1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
b1-x-2L-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162b1 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
b2-x-2L-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162b2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)
cx-2L-O [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)	BNT162c2 Placebo	Noch offen	(n=12) (n=3)

Abkürzungen: modRNA = Nukleosid-modifizierte Messenger-Ribonukleinsäure; saRNA = selbstverstärkende Messenger-Ribonukleinsäure; TBD = noch festzulegen; uRNA = uridinhaltige Boten-Ribonukleinsäure.

6.1. Verwaltete Studienintervention(en).

Intervention Name	BNT162a1 (BNT 162 RNA-LNP-Impfstoff unter Verwendung von uRNA)	BNT162b1 (BNT162 RNA-LNP-Impfstoff nutzen modRNA)	BNT162b2 (BNT162 RNA-LNP-Impfstoff nutzen modRNA)	BNT162c2 (BNT162 RNA-LNP-Impfstoff unter Verwendung von saRNA	Kochsalzlösung-Placebo
Typ	Impfstoff	Impfstoff	Impfstoff	Impfstoff	Placebo
Dosierungsformulierung	uRNA	modRNA	modRNA	saRNA	Normale Kochsalzlösung (0,9 % Natrium Chloridlösung zur Injektion)
Einheitsdosis Stärke(n)	250 µg/0,5 ml	250 µg/0,5 ml	250 µg/0,5 ml	250 µg/0,5 ml	N / A
Dosierungsstufe(n)	3, 10, 30 µg	10, 30, 100 µg	10, 30, 100 µg	3, 10, 30 µg	N / A
Route von Verwaltung	Intramuskulär Injektion	Intramuskulär Injektion	Intramuskulär Injektion	Intramuskulär Injektion	Intramuskulär Injektion
Verwenden	Experimental	Experimental	Experimental	Experimental	Placebo
IMP oder NIMP	IMP	IMP	IMP	IMP	IMP
Beschaffung	Zentral bereitgestellt durch den Sponsor	Zentral bereitgestellt durch den Sponsor	Zentral bereitgestellt durch den Sponsor	Zentral bereitgestellt durch den Sponsor	Zentral bereitgestellt durch den Sponsor
Verpackung und Beschriftung	Studienintervention wird in einem Glasfläschchen geliefert Open-Label-Versorgung. Jedes Fläschchen wird nach Bedarf beschriftet pro Land Erfordernis	Studienintervention wird in einem Glasfläschchen geliefert Open-Label-Versorgung. Jedes Fläschchen wird nach Bedarf beschriftet pro Land Erfordernis	Studienintervention wird in einem Glasfläschchen geliefert Open-Label-Versorgung. Jedes Fläschchen wird nach Bedarf beschriftet pro Land Erfordernis	Studienintervention wird in einem Glasfläschchen geliefert Open-Label-Versorgung. Jedes Fläschchen wird nach Bedarf beschriftet pro Land Erfordernis	Studienintervention wird in einem Glasfläschchen geliefert Open-Label-Versorgung. Jedes Fläschchen wird nach Bedarf beschriftet pro Land Erfordernis

6.1.1. Verwaltung

Die Teilnehmer erhalten 1 Dosis (0,5 ml) der Studienintervention, die bei jedem Impfbesuch (Besuche 1 und 4 für Teilnehmer der Sentinel-Kohorte der Stufe 1, Besuche 1 und 2 für alle anderen Teilnehmer) in Übereinstimmung mit der Studie randomisiert wirdSoA.

Der Studieneingriff sollte intramuskulär in den Deltamuskel, vorzugsweise des nichtdominanten Arms, verabreicht werden**ungeblendet**Administrator.

Die üblichen Impfpraktiken müssen eingehalten werden und der Impfstoff darf nicht in Blutgefäße injiziert werden. Geeignete Medikamente und andere unterstützende Maßnahmen zur Behandlung einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion sollten gemäß den örtlichen Richtlinien für Standardimpfungspraktiken verfügbar sein.

Die Durchführung von Studieninterventionen sollte von einem entsprechend qualifizierten, GCP-geschulten und impfungserfahrenen Mitglied des Studienpersonals (z. B. einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Arzthelfer, einem Krankenpfleger, einem Apotheker oder einem medizinischen Assistenten) durchgeführt werden, sofern dies auf örtlicher oder staatlicher Ebene zulässig ist und institutionelle Beratung.

Details zur Studieninterventionsverwaltung werden im CRF aufgezeichnet.

6.2. Vorbereitung/Handhabung/Lagerung/Verantwortung

1. Der Prüfer oder Beauftragte muss bestätigen, dass während des Transports für alle erhaltenen Studieninterventionen angemessene Temperaturbedingungen aufrechterhalten wurden und dass etwaige Unstimmigkeiten vor der Verwendung der Studienintervention gemeldet und behoben werden.

2. Nur an der Studie teilnehmende Teilnehmer dürfen Studieninterventionen erhalten und nur autorisiertes Personal vor Ort darf Studieninterventionen durchführen oder durchführen. Alle Studieninterventionen müssen in einem sicheren, umweltkontrollierten und überwachten Bereich (manuelle oder automatische Aufzeichnung) gemäß den gekennzeichneten Lagerbedingungen gelagert werden, wobei der Zugang auf den Prüfer und autorisiertes Personal vor Ort beschränkt ist. Zumindest die täglichen Mindest- und Höchsttemperaturen für alle Lagerorte am Standort müssen dokumentiert und auf Anfrage verfügbar sein. In den Daten für arbeitsfreie Tage müssen die Mindest- und Höchsttemperaturen angegeben werden, die seit der vorherigen Dokumentation für alle Lagerorte am Standort bei der Rückkehr zur Geschäftstätigkeit erfasst wurden.

3. Jegliche Abweichungen von den Lagerbedingungen der Studieninterventionsetiketten sollten Pfizer nach Feststellung zusammen mit den ergriffenen Maßnahmen gemeldet werden. Der Standort sollte aktiv nach Möglichkeiten suchen, die Studienintervention schnellstmöglich wieder auf die in der Kennzeichnung beschriebenen Lagerbedingungen zurückzuführen. Sobald eine Exkursion festgestellt wird, muss die Studienintervention unter Quarantäne gestellt werden und darf nicht verwendet werden, bis Pfizer die Erlaubnis zur Verwendung der Studienintervention erteilt. Spezifische Details zur Definition einer Exkursion und Informationen, die die Site für jede Exkursion melden sollte, werden der Site im IP-Handbuch zur Verfügung gestellt.

4. Alle in der SRSD genannten Lagerbedingungen werden durch die auf dem Etikett angegebenen Lagerbedingungen ersetzt.

5. Studieninterventionen sollten in ihren Originalbehältern aufbewahrt werden.

6. Informationen zu den Lagerbedingungen der Studienintervention finden Sie im IP-Handbuch.

7. Der Prüfer, die Einrichtung oder der Leiter der medizinischen Einrichtung (sofern zutreffend) ist für die Rechenschaftspflicht, den Abgleich und die Pflege der Aufzeichnungen (d. h. Empfangs-, Abgleichs- und endgültige Verfügungsaufzeichnungen) der Studienintervention verantwortlich, wie z. B. das IPAL oder ein vom Sponsor genehmigtes Äquivalent . Alle Studieninterventionen werden anhand eines Formulars/einer Aufzeichnung zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen erfasst.

8. Weitere Hinweise und Informationen zur endgültigen Entsorgung ungenutzter Studieninterventionen finden Sie im IP-Handbuch. Jede Zerstörung muss ausreichend dokumentiert werden. Wenn die Vernichtung am Standort des Prüfers genehmigt wird, muss der Prüfer sicherstellen, dass die Materialien unter Einhaltung der geltenden Umweltvorschriften, der institutionellen Richtlinien und etwaiger besonderer Anweisungen von Pfizer vernichtet werden.

Wenn Sie eine Produktbeschwerde feststellen, benachrichtigen Sie den Sponsor innerhalb eines Werktages nach Entdeckung, wie im IP-Handbuch beschrieben.

6.2.1. Vorbereitung und Abgabe

Anweisungen zur Vorbereitung der Studienintervention für die Verabreichung finden Sie im IP-Handbuch. Die Studienintervention sollte von einem entsprechend qualifizierten und erfahrenen Mitglied des Studienpersonals (z. B. einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Arzthelfer, einem Krankenpfleger, einem Apothekenassistenten/-techniker oder einem Apotheker) gemäß den örtlichen, staatlichen und institutionellen Richtlinien vorbereitet und durchgeführt werden. Ein zweiter Mitarbeiter überprüft die Abgabe.

Studienintervention und Placebo werden von qualifiziertem, nicht verblindetem Standortpersonal gemäß dem IP-Handbuch vorbereitet. Die Studienintervention wird so durchgeführt, dass sichergestellt ist, dass die Teilnehmer blind bleiben.

6.3. Maßnahmen zur Minimierung von Verzerrungen: Randomisierung und Verblindung

6.3.1. Zuordnung zur Studienintervention

Die Zuordnung (Randomisierung) der Teilnehmer zu Impfstoffgruppen erfolgt mithilfe eines IRT-Systems (IWR). Das Personal vor Ort (Studienkoordinator oder angegebener Beauftragter) muss Informationen eingeben oder auswählen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die Benutzer-ID und das Passwort, die Protokollnummer und die Teilnehmernummer. Das Personal vor Ort erhält dann eine Impfstoffzuordnung und eine Randomisierungsnummer. Das IRT-System stellt einen Bestätigungsbericht bereit, der die Teilnehmernummer, die Randomisierungsnummer und die zugewiesene Studieninterventionszuordnung enthält. Der Bestätigungsbericht muss in den Dateien der Site gespeichert werden.

Das studienspezifische IRT-Referenzhandbuch und das IP-Handbuch enthalten die Kontaktinformationen und weitere Details zur Verwendung des IRT-Systems.

6.3.2. Blendung des Baustellenpersonals

In dieser beobachterblinden Studie wird das Studienpersonal, das die Studieninterventionen empfängt, lagert, ausgibt, vorbereitet und verwaltet, entblindet. Alle anderen Studien- und Standortmitarbeiter, einschließlich des Prüfarztes, des Prüfpersonals und der Teilnehmer, sind für Studieninterventionsaufgaben blind. Insbesondere werden die Personen, die die Sicherheit der Teilnehmer bewerten, geblendet. Da sich die BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffkandidaten und das Placebo im Aussehen unterscheiden, werden die Studieninterventionsspritzen auf eine Weise verabreicht, die verhindert, dass die Studienteilnehmer die Art der Studienintervention anhand ihres Aussehens identifizieren können.

Die Verantwortung des nicht verblindeten Spenders und Administrators muss einer oder mehreren Personen übertragen werden, die nicht an der Bewertung von Studienteilnehmern teilnehmen. Der Kontakt zwischen dem nicht verblindeten Spender und den Studienteilnehmern sowie dem nicht verblindeten Administrator und den Studienteilnehmern sollte auf ein Minimum beschränkt werden. Das verbleibende Personal vor Ort darf keine Studieninterventionsaufgaben kennen.

6.3.3. Blendung des Sponsors

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors für die Untersuchung der Interventionszuweisung entblindetfür die Teilnehmer der Stufe 1 und der Stufe 2 . Das Personal des Sponsors ist für die Zuordnung der Studieninterventionen in Stufe 3 blind. Das gesamte Labortestpersonal, das Serologietests durchführt, bleibt für die zugewiesene/erhaltene Studienintervention während der gesamten Studie blind.

Die Mitglieder des Studienteams, die daran beteiligt sind, sicherzustellen, dass die Protokollanforderungen für die Vorbereitung, Handhabung, Zuordnung und Verwaltung der Studienintervention vor Ort erfüllt werden, werden für die Dauer der Studie entblindet (z. B. entblindeter Studienmanager, entblindeter klinischer Forschungsmitarbeiter). Nicht verblindete Kliniker, die keine direkten Mitglieder des Studienteams sind, überprüfen unverblindete Protokollabweichungen.

6.3.4. Den Blinden brechen

Das IRT wird mit blindbrechenden Anweisungen programmiert. Im Notfall trägt der Prüfer die alleinige Verantwortung zu bestimmen, ob eine Entblindung der Studieninterventionsaufgabe eines Teilnehmers gerechtfertigt ist. Die Sicherheit der Teilnehmer muss bei einer solchen Entscheidung immer an erster Stelle stehen. Wenn der Prüfer entscheidet, dass eine Entblindung gerechtfertigt ist, sollte er alle Anstrengungen unternehmen, den Sponsor zu kontaktieren, bevor er den Impfstoffauftrag eines Teilnehmers entblindet, es sei denn, dies könnte die weitere Behandlung des Teilnehmers verzögern. Wenn die Impfzuweisung eines Teilnehmers nicht verblindet ist, muss der Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Aufhebung der Verblindung benachrichtigt werden. Das Datum und der Grund für den Bruch der Jalousie müssen in der Quelldokumentation und im CRF vermerkt werden.

Das studienspezifische IRT-Referenzhandbuch und das IP-Handbuch enthalten die Kontaktinformationen und weitere Details zur Verwendung des IRT-Systems.

6.4. Compliance bei Studieninterventionen

Wenn den Teilnehmern vor Ort die Dosis verabreicht wird, erhalten sie unter ärztlicher Aufsicht direkt vom Prüfer oder Beauftragten eine Studienintervention. Datum und Uhrzeit jeder in der Klinik verabreichten Dosis werden in den Quelldokumenten und im CRF erfasst. Die Dosis der Studienintervention und die Identifizierung der Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt der Dosierung von einem Mitglied des Studienzentrumspersonals bestätigt, bei dem es sich nicht um die Person handelt, die die Studienintervention durchführt.

6.5. Begleittherapie

Folgende Begleitmedikamente und Impfungen werden im CRF erfasst:

- AlleImpfungen erhalten von 28 Tagen vor Studieneinschreibung bis zum 6-monatigen Nachuntersuchungsbesuch (Besuch 8 für Sentinel-Kohorten der Stufe 1, Besuch 5 für Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 und Besuch 4 für Teilnehmer der Stufe 3).

- Verbotene Medikamente aufgeführt inAbschnitt 6.5.1werden aufgezeichnet, einschließlich Start- und Enddatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

- Darüber hinaus werden für Teilnehmer, die in den Sentinel-Kohorten der Stufe 1 eingeschrieben sind, alle aktuellen Medikamente zu Studienbeginn aufgezeichnet, einschließlich Startdatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

6.5.1. Während des Studiums verboten

Der Erhalt der folgenden Impfstoffe und Medikamente während der unten aufgeführten Zeiträume kann dazu führen, dass ein Teilnehmer von der Protokollanalyse ausgeschlossen wird und die Impfung bei diesem Teilnehmer möglicherweise abgesetzt werden muss. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Teilnehmer nicht aus der Studie zurückgezogen wird (siehe Abschnitt 7). Medikamente sollten nicht zurückgehalten werden, wenn sie für die medizinische Versorgung eines Teilnehmers erforderlich sind.

Sofern dies nicht als medizinisch notwendig erachtet wird, sollten innerhalb von 28 Tagen vor und 28 Tagen nach jeder Studienimpfung keine anderen Impfstoffe als die Studienintervention verabreicht werden. Eine Ausnahme hiervon besteht darin, dass der Impfstoff gegen saisonale und pandemische Grippe mindestens 14 Tage nach oder mindestens 14 Tage vor der Durchführung der Studienintervention verabreicht werden kann.

Erhalt einer chronischen systemischen Behandlung mit bekannten immunsuppressiven Medikamenten oder Strahlentherapie innerhalb von 60 Tagen vor der Einschreibung bis zum Abschluss der Studie.

Die Einnahme systemischer Kortikosteroide (≥ 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) für ≥ 14 Tage ist ab 28 Tagen vor der Anmeldung zu Besuch 7 für Sentinel-Kohorten der Stufe 1, Besuch 4 für Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 sowie Besuch verboten 3 für Teilnehmer der Stufe 3).

Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen innerhalb von 6 Monaten vor der Einschreibung bis zum Abschluss der Studie.

Der Erhalt eines anderen (nicht studienbezogenen) Coronavirus-Impfstoffs zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder während der Studienteilnahme ist untersagt.

Prophylaktische Antipyretika und andere Schmerzmittelverhindern Symptome im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienintervention sind nicht zulässig. Wenn ein Teilnehmer jedoch ein Medikament gegen eine andere Erkrankung einnimmt, auch wenn dieses möglicherweise fiebersenkende oder schmerzlindernde Eigenschaften hat, sollte es vor der Studienimpfung nicht zurückgehalten werden.

6.5.2. Während des Studiums erlaubt

Der Einsatz von Antipyretika und anderen Schmerzmittelnbehandeln Symptome im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienintervention oder anhaltenden Erkrankungen sind zulässig.

Andere als die in Abschnitt 6.5.1 verbotenen Medikamente, die zur Behandlung bereits bestehender stabiler Erkrankungen erforderlich sind, sind zulässig.

Inhalative, topische oder lokale Injektionen von Kortikosteroiden (z. B. intraartikuläre oder intrabursale Verabreichung) sind zulässig.

6.6. Dosisänderung

Dosisänderungen einzelner Teilnehmer werden in dieser Studie nicht vorgenommen.

6.7. Intervention nach Studienende

Am Ende der Studie wird den Studienteilnehmern keine Intervention angeboten.

7. ABBRUCH DER STUDIENINTERVENTION UND ABBRUCH/RÜCKTRITT DES TEILNEHMERS

7.1. Abbruch der Studienintervention

In seltenen Fällen kann es für einen Teilnehmer erforderlich sein, die Studienintervention dauerhaft abzubrechen (endgültiger Abbruch). Gründe für den endgültigen Abbruch der Studienintervention können sein: UE; Teilnehmerwunsch; Ermittleranfrage; Schwangerschaft; Protokollabweichung (einschließlich der Nichterfüllung aller Einschlusskriterien oder der Erfüllung eines oder mehrerer Ausschlusskriterien).

Beachten Sie, dass der Abbruch der Studienintervention keinen Rücktritt von der Studie bedeutet. Gemäß den Studienschätzungen bleibt der Teilnehmer bei einem endgültigen Abbruch der Studienintervention in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit zu bewerten. Siehe dieSoAfür die Datenerhebung zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienintervention und für die Nachverfolgung etwaiger weiterer Auswertungen, die abgeschlossen werden müssen.

Im Falle eines Abbruchs der Studienintervention muss auf dem entsprechenden CRF/in den Krankenakten dokumentiert werden, ob der Teilnehmer den weiteren Erhalt der Studienintervention oder auch den Studienablauf, die Studiennachbeobachtung nach der Behandlung und/oder die künftige Erhebung von Studieninterventionen abbricht Weitere Informationen.

7.2. Abbruch/Rücktritt des Teilnehmers von der Studie

Ein Teilnehmer kann jederzeit auf eigenen Wunsch von der Studie zurücktreten. Gründe für den Abbruch der Studie können sein:

- Weigerte sich, weitere Folgemaßnahmen
- durchzuführen; Für die Nachverfolgung verloren;
- Tod;
- Studie vom Sponsor abgebrochen;
- UE;
- Teilnehmeranfrage;
- Anfrage des Ermittlers;
- Protokollabweichung.

Wenn ein Teilnehmer zu einem geplanten Besuch nicht zurückkehrt, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um den Teilnehmer zu kontaktieren. Alle Kontaktversuche zum Teilnehmer und die bei Kontaktversuchen erhaltenen Informationen müssen im Quelldokument des Teilnehmers dokumentiert werden. In jedem Fall sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Ergebnisse der Teilnehmer nach Möglichkeit zu dokumentieren.

Der Prüfer oder sein Beauftragter sollte den Grund für den Rückzug im CRF für alle Teilnehmer erfassen.

Wenn ein Teilnehmer aus der Studie austritt, kann er/sie die Vernichtung aller übrigen entnommenen und nicht getesteten Proben verlangen. Der Prüfer muss solche Anfragen in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und den Sponsor entsprechend benachrichtigen.

Tritt der Teilnehmer von der Studie zurück und widerruft er auch seine Einwilligung (siehe Abschnitt 7.2.1) zur Offenlegung zukünftiger Informationen, sollten keine weiteren Auswertungen durchgeführt und keine zusätzlichen Daten erhoben werden. Der Sponsor kann die vor dem Widerruf der Einwilligung erhobenen Daten aufbewahren und weiterverwenden.

Das Versäumnis, alle oder einige der Rücknahme-/vorzeitigen Beendigungsverfahren abzuschließen, wird nicht als Protokollabweichung angesehen, solange die Sicherheit des Teilnehmers gewahrt bleibt.

7.2.1. Widerruf der Einwilligung

Teilnehmer, die den Abbruch der Studienintervention beantragen, bleiben in der Studie und müssen weiterhin für die im Protokoll festgelegten Folgemaßnahmen beobachtet werden. Hiervon ausgenommen ist lediglich der ausdrückliche Widerruf der Einwilligung des Teilnehmers in die weitere Kontaktaufnahme mit ihm oder den vom Teilnehmer zuvor zur Auskunftserteilung ermächtigten Personen. Die Teilnehmer sollten den Prüfer nach Möglichkeit schriftlich über die Entscheidung informieren, ihre Zustimmung zu künftigen Nachuntersuchungen zu widerrufen. Der Widerruf der Einwilligung sollte vom Prüfer in den Krankenakten ausführlich dargelegt werden, ob der Widerruf nur für den weiteren Erhalt von Studieninterventionen oder auch für Studienverfahren und/oder Nachuntersuchungen nach der Behandlung erfolgt, und im entsprechenden CRF eingetragen werden Seite. Für den Fall, dass der Vitalstatus gemessen wird (unabhängig davon, ob der Teilnehmer lebt oder tot ist), sollten öffentlich verfügbare Informationen nur dann zur Bestimmung des Vitalstatus verwendet werden, wenn dies entsprechend den örtlichen Gesetzen vorgeschrieben ist.

7.3. Für die Nachverfolgung verloren

Ein Teilnehmer gilt als für die Nachsorge ausgefallen, wenn er wiederholt nicht zu geplanten Besuchen erscheint und vom Studienzentrum nicht kontaktiert werden kann.

Die folgenden Maßnahmen müssen ergriffen werden, wenn ein Teilnehmer einen erforderlichen Studienbesuch nicht wahrnimmt:

- Der Standort muss versuchen, den Teilnehmer zu kontaktieren und den versäumten Besuch so schnell wie möglich zu verschieben und den Teilnehmer über die Wichtigkeit der Einhaltung des zugewiesenen Besuchsplans zu informieren und festzustellen, ob der Teilnehmer mit der Studie fortfahren möchte und/ oder sollte;

- Bevor ein Teilnehmer als für die Nachverfolgung verloren gilt, muss der Ermittler oder Beauftragte alle Anstrengungen unternehmen, um den Kontakt mit dem Teilnehmer wiederherzustellen (wenn möglich, drei Telefonanrufe und, falls erforderlich, einen beglaubigten Brief an die letzte bekannte Postanschrift des Teilnehmers oder eine gleichwertige örtliche Adresse). Methoden). Diese Kontaktversuche sollten in der Krankenakte des Teilnehmers dokumentiert werden;

- Sollte der Teilnehmer weiterhin nicht erreichbar sein, gilt dies als Austritt aus der Studie.

8. STUDIENBEWERTUNG UND -VERFAHREN

Der Prüfer (oder ein entsprechender Beauftragter am Prüfstandort) muss vor der Durchführung studienspezifischer Verfahren einen unterzeichneten und datierten ICD erhalten.

Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.

Studienabläufe und ihr zeitlicher Ablauf sind im zusammengefasstSoA. Protokollverzichtserklärungen oder Ausnahmen sind nicht zulässig.

Sicherheitsprobleme sollten sofort nach Auftreten oder Bekanntwerden mit dem Sponsor besprochen werden, um zu entscheiden, ob der Teilnehmer die Studienintervention fortsetzen oder abbrechen sollte.

Einhaltung der Anforderungen an das Studiendesign, einschließlich der imSoA, ist für die Studiendurchführung unabdingbar und erforderlich.

Alle Screening-Bewertungen müssen abgeschlossen und überprüft werden, um zu bestätigen, dass potenzielle Teilnehmer alle Zulassungskriterien erfüllen. Der Prüfer führt ein Screening-Protokoll, um Einzelheiten zu allen überprüften Teilnehmern aufzuzeichnen und gegebenenfalls die Berechtigung zu bestätigen oder Gründe für das Scheitern des Screenings aufzuzeichnen.

Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass die protokollpflichtigen Tests und Verfahren wie beschrieben durchgeführt werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es von Zeit zu Zeit Umstände geben kann, die außerhalb der Kontrolle des Prüfers liegen und die die Durchführung des Tests unmöglich machen. In diesen Fällen muss der Prüfer alle notwendigen Schritte unternehmen, um die Sicherheit und das Wohlergehen des Teilnehmers zu gewährleisten. Wenn ein protokollpflichtiger Test nicht durchgeführt werden kann, dokumentiert der Prüfer den Grund für den versäumten Test und alle von ihm ergriffenen Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Prozesse so schnell wie möglich eingehalten werden. Das Studienteam muss rechtzeitig über diese Vorfälle informiert werden.

Für die zu sammelnden und zu versendenden Proben werden dem Prüfzentrum vor Beginn der Studie detaillierte Anweisungen zur Sammlung, Verarbeitung, Lagerung und zum Versand sowie Kontaktinformationen zur Verfügung gestellt.

Das gesamte Blutentnahmevolumen für einzelne Teilnehmer dieser Studie beträgt etwa 530 ml für Teilnehmer der Sentinel-Kohorten der Stufe 1; 350 ml für Teilnehmer der Non-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2; und 200 ml für Teilnehmer der Stufe 3. Darüber hinaus werden bei einem ungeplanten Genesungsbesuch immer dann 50 ml Blut entnommen, wenn bei einem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, die auf eine mögliche COVID-19-Infektion hinweisen. Weitere zusätzliche Blutproben können für Sicherheitsbewertungen zu den von Pfizer festgelegten Zeiten entnommen werden, vorausgesetzt, dass das während der Studie entnommene Gesamtvolumen an keinem Zeitraum von 60 aufeinanderfolgenden Tagen 550 ml überschreitet.

8.1. Wirksamkeits- und/oder Immunogenitätsbewertungen

Die Wirksamkeit wird während der gesamten Teilnahme eines Teilnehmers an der Studie durch Überwachung auf mögliche Fälle von COVID-19 bewertet. Wenn bei einem Teilnehmer zu irgendeinem Zeitpunkt eine akute Atemwegserkrankung auftritt (sieheAbschnitt 8.13), wird für die Zwecke der Studie davon ausgegangen, dass er oder sie möglicherweise an einer COVID-19-Erkrankung leidet.[9]In diesem Fall sollte sich der Teilnehmer mit dem Standort in Verbindung setzen, ein telemedizinischer Besuch stattfinden und die Bewertungen gemäß den Angaben im durchführenSoA. Die Beurteilungen umfassen einen Nasenabstrich (mittlere Nasenmuschel), der in einem Zentrallabor mithilfe eines Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktionstests (RT-PCR) (Cepheid; von der FDA gemäß EUA zugelassen) oder einem anderen gleichwertigen Nukleinsäureamplifikationstest getestet wird Test (d. h. NAAT) zum Nachweis von SARS-CoV-2. Darüber hinaus sind klinische Informationen und Ergebnisse lokaler Standard-Pflegetests (wie in beschrieben) verfügbarAbschnitt 8.13) wird bewertet. Vier Definitionen potenzieller SARS-CoV-2-bezogener Fälle werden berücksichtigt:

- Zentral bestätigtes COVID-19: Vorliegen von mindestens 1 Symptom beschrieben in Abschnitt 8.13und SARS-CoV-2 NAAT positiv im Zentrallabor

- Lokal bestätigtes COVID-19: Vorliegen von mindestens einem der in beschriebenen SymptomeAbschnitt 8.13 und vom Forscher bestätigt, dass SARS-CoV-2 NAAT positiv in einer örtlichen Testeinrichtung ist

- Zentral bestätigte symptomatische Serokonversion zu SARS-CoV-2 (explorativ): Vorliegen von mindestens 1 Symptom beschrieben inAbschnitt 8.13und ein positives Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis bei einem Teilnehmer, dessen letztes vorheriges Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis negativ war

- Zentral bestätigte asymptomatische Serokonversion zu SARS-CoV-2 (explorativ): Positives Nicht-Vakzin-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörper-Ergebnis bei einem Teilnehmer mit einem vorherigen Nicht-Vakzin-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörper-Ergebnis war negativ

Bei den im angegebenen Termin werden Serumproben für Immunogenitätstests entnommenSoA. Die folgenden Tests werden durchgeführt:

- SARS-CoV-2-spezifischer WT-Serumneutralisationstest

- SARS-CoV-2-Spike (S)-Protein-spezifischer IgG-direkter Luminex-Immunoassay

- SARS-CoV-2 RBD-spezifischer IgG direkter Luminex-Immunoassay

- Nichtimpfstoff-Antigen (NVA) Ig direkter Luminex-Immunoassay. Die NVA wird ein SARS-CoV-2-Zielantigen enthalten, das nicht vom S-Glykoprotein abgeleitet ist, höchstwahrscheinlich ein Antigen, das vom SARS-CoV-2-Nukleoprotein abgeleitet ist.

8.1.1. Biologische Proben

Blut- und Nasenabstrichproben werden ausschließlich für wissenschaftliche Forschungszwecke verwendet. Jede Probe wird mit einem Code gekennzeichnet, sodass das Laborpersonal, das die Proben testet, die Identität des Teilnehmers nicht kennt. Proben, die nach der Durchführung der im Protokoll beschriebenen Tests übrig bleiben, können von Pfizer gelagert werden. Sofern keine zeitliche Begrenzung aufgrund örtlicher Vorschriften oder ethischer Anforderungen erforderlich ist, werden die Proben bis zu 15 Jahre nach Ende der Studie aufbewahrt und anschließend vernichtet. Wenn die ICD dies zulässt, können gelagerte Proben für zusätzliche Tests verwendet werden, um die Immunreaktionen auf den/die Impfstoff(e), die in diesem Protokoll untersucht werden, besser zu verstehen, um die Entwicklung anderer Produkte zu unterstützen und/oder zur Unterstützung von impfstoffbezogenen Testarbeiten Impfprogramme. Es werden keine Tests der DNA des Teilnehmers durchgeführt.

Der Teilnehmer kann jederzeit verlangen, dass seine Proben, sofern noch identifizierbar, vernichtet werden; Alle bereits aus diesen Proben gesammelten Daten werden jedoch weiterhin für diese Forschung verwendet. Die biologischen Proben dürfen mit anderen Forschern geteilt werden, solange die Vertraulichkeit gewahrt bleibt und keine Tests der DNA des Teilnehmers durchgeführt werden.

8.2. Sicherheitsbewertungen

Geplante Zeitpunkte für alle Sicherheitsbewertungen sind im angegebenSoA. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Bei allen Teilnehmern wird bei ihrem ersten Besuch eine klinische Beurteilung, einschließlich der Krankengeschichte, durchgeführt, um einen Ausgangswert festzulegen. Signifikante Krankengeschichten und Beobachtungen aus etwaigen körperlichen Untersuchungen werden im CRF dokumentiert.

AEs und SAEs werden wie in definiert erfasst, aufgezeichnet und gemeldetAbschnitt 8.3.

Akute Reaktionen innerhalb der ersten 4 Stunden nach Verabreichung der Studienintervention (für die ersten 5 geimpften Teilnehmer in jeder Sentinel-Gruppe der Stufe 1) und innerhalb der ersten 30 Minuten (für den Rest der Teilnehmer) werden im AE bewertet und dokumentiert CRF.

Zu den Sicherheitsparametern gehören auch E-Tagebuch-Berichte über lokale Reaktionen und systemische Ereignisse (einschließlich Fieber) sowie die Verwendung fiebersenkender Medikamente, die in den 7 Tagen nach Verabreichung der Studienintervention auftreten. Diese prospektiv selbst erfassten Vorkommnisse lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse werden wie in beschrieben eingestuftAbschnitt 8.2.2.

8.2.1. Klinische Sicherheitslaborbewertungen (nur Teilnehmer der Sentinel-Kohorte)

SehenAnlage 2für die Liste der durchzuführenden klinischen Sicherheitslabortests und dieSoAfür den Zeitpunkt und die Häufigkeit. Alle protokollpflichtigen Laboruntersuchungen, wie in definiert Anlage 2, muss in Übereinstimmung mit dem Laborhandbuch und dem durchgeführt werdenSoA.

Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Der Prüfer muss den Laborbericht überprüfen, diese Überprüfung dokumentieren und alle klinisch relevanten Änderungen, die während der Studie auftreten, im Abschnitt „UE" des CRF protokollieren. Sehen Anlage 2für die Bewertungsskala zur Beurteilung klinisch signifikanter auffälliger Laborbefunde. Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sind solche, die nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, der Prüfer beurteilt sie als schwerwiegender als aufgrund des Zustands des Teilnehmers erwartet.

Alle Labortests mit Werten, die während der Teilnahme an der Studie oder innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienintervention als klinisch signifikant abnormal angesehen wurden, sollten wiederholt werden, bis die Werte wieder normal oder dem Ausgangswert entsprechen oder vom Prüfer oder medizinischen Monitor nicht mehr als klinisch signifikant angesehen werden.

Wenn diese Werte innerhalb eines vom Prüfer als angemessen erachteten Zeitraums nicht auf den Normalwert/ Ausgangswert zurückkehren, sollte die Ätiologie ermittelt und der Sponsor benachrichtigt werden.

SehenAnhang 5für Handlungsempfehlungen und Folgebeurteilungen im Falle einer möglichen arzneimittelbedingten Leberschädigung.

8.2.2. Elektronisches Tagebuch

Die Teilnehmer müssen ein E-Tagebuch über eine Anwendung ausfüllen, die auf einem bereitgestellten Gerät oder auf dem persönlichen Gerät des Teilnehmers installiert ist. Der Teilnehmer wird gebeten, lokale Reaktionen, systemische Ereignisse und die Einnahme von fiebersenkenden Medikamenten für 7 Tage nach der Verabreichung der Studienintervention zu überwachen und aufzuzeichnen. Das E-Tagebuch ermöglicht die Aufzeichnung dieser Bewertungen nur innerhalb eines festgelegten Zeitfensters und liefert so eine genaue Darstellung der Erfahrungen des Teilnehmers zu diesem Zeitpunkt. Daten zu lokalen Reaktionen und systemischen Ereignissen, die im E-Tagebuch gemeldet werden, werden elektronisch an einen Drittanbieter übertragen, wo sie den Ermittlern und den Pfizer-Ärzten jederzeit über ein internetbasiertes Portal zur Überprüfung zur Verfügung stehen.

In vom Anbieter und Pfizer vereinbarten Abständen werden diese Daten zur Analyse und Berichterstattung elektronisch in die Datenbank von Pfizer übertragen. Diese Daten müssen vom Prüfarzt im CRF nicht als UE gemeldet werden.

Im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung müssen Ermittler (oder Beauftragte) die E-Tagebuch-Daten in regelmäßigen Abständen online überprüfen.

Der Prüfer oder Beauftragte muss vom Teilnehmer Stoppdaten für alle laufenden lokalen Reaktionen, systemischen Ereignisse oder die Einnahme fiebersenkender Medikamente am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch ausgefüllt wurde, einholen. Die Stoppdaten sollten in den Quelldokumenten dokumentiert und die Informationen im CRF eingegeben werden.

8.2.2.1. Bewertungsskalen

Die in dieser Studie verwendeten Bewertungsskalen zur Bewertung lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse, wie unten beschrieben, leiten sich von den Richtlinien des FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) zu Toxizitätsbewertungsskalen für gesunde erwachsene Freiwillige ab, die an klinischen Studien zu präventiven Impfstoffen teilnehmen.[8]

8.2.2.2. Lokale Reaktionen

Während des E-Tagebuch-Berichtszeitraums werden die Teilnehmer gebeten, Rötungen, Schwellungen und Schmerzen an der Injektionsstelle zu beurteilen und die Symptome im E-Tagebuch aufzuzeichnen. Sollte eine lokale Reaktion über das Ende des E-Tagebuch-Zeitraums nach der Impfung hinaus bestehen bleiben, wird der Teilnehmer aufgefordert, diese Information zu melden. Der Prüfer gibt diese zusätzlichen Informationen in das CRF ein.

Rötungen und Schwellungen werden gemessen und in Messgeräteeinheiten (Bereich: 1 bis 21) aufgezeichnet und dann während der Analyse anhand der Bewertungsskala in Tabelle 2 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder schwer kategorisiert. Messgeräteeinheiten können in Zentimeter umgerechnet werden nach folgender Formel: 1 Messgeräteeinheit = 0,5 cm. Schmerzen an der Injektionsstelle werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 2 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder stark bewertet.

Wenn im E-Tagebuch eine lokale Reaktion vom Grad 3 gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person ist in der Lage, die lokale Reaktion eines Teilnehmers als Grad 4 einzustufen. Wenn bei einem Teilnehmer eine bestätigte lokale Reaktion vom Grad 4 auftritt, muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen und, falls festgestellt wird, dass sie mit der Verabreichung von in Zusammenhang steht Nach Ablauf der Studienintervention werden bei diesem Teilnehmer weitere Impfungen abgesetzt.

Tabelle 2. Bewertungsskala für lokale Reaktionen

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Schmerzen am Injektionsstelle	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Beeinträchtigt die Aktivität	Verhindert tägliche Aktivität	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Schmerzen
Rötung	2,5 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten)	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten)	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten)	Nekrose oder exfoliative Dermatitis
Schwellung	2,5 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten)	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten)	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten)	Nekrose

8.2.2.3. Systemische Ereignisse

Während des E-Tagebuch-Berichtszeitraums werden die Teilnehmer gebeten, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen zu beurteilen und die Symptome im E-Tagebuch aufzuzeichnen. Die Symptome werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 3 als nicht vorhanden, leicht, mittelschwer oder schwer bewertet.

Wenn im E-Tagebuch ein systemisches Ereignis 3. Grades gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person kann das systemische Ereignis eines Teilnehmers als Grad 4 einstufen. Wenn bei einem Teilnehmer ein bestätigtes systemisches Ereignis vom Grad 4 auftritt, muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen und, falls festgestellt wird, dass es mit der Verabreichung von in Zusammenhang steht Nach Ablauf der Studienintervention werden bei diesem Teilnehmer weitere Impfungen abgesetzt.

Tisch 3. **Bewertungsskala für systemische Ereignisse**

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Erbrechen	1-2 mal rein 24 Stunden	> 2 Mal in 24 Stunden	Erfordert IV Flüssigkeitszufuhr	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für blutdrucksenkender Schock
Durchfall	2 bis 3 weicher Stuhlgang in 24 Stunden	4 bis 5 weicher Stuhlgang in 24 Stunden	6 oder mehr lose Stuhlgang in 24 Stunden	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen schwerem Durchfall
Kopfschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker Kopfschmerzen
Ermüdung/ Müdigkeit	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen schwerer Müdigkeit
Schüttelfrost	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt bei starkem Schüttelfrost
Neu bzw verschlechtert Muskelschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker neuer oder verschlimmerter Muskelschmerzen
Neu bzw verschlechtertes Gelenk Schmerz	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker neuer oder sich verschlimmernder Gelenkschmerzen

Abkürzung: IV = intravenös.

8.2.2.4. Fieber

Um Informationen zum Fieber aufzuzeichnen, erhalten die Teilnehmer ein Thermometer mit Anweisungen zur Messung der Mundtemperatur zu Hause. Während des E-Tagebuch-Berichtszeitraums wird die Temperatur täglich abends im E-Tagebuch erfasst. Bei Verdacht auf Fieber werden die Daten auch jederzeit während der E-Tagebuch-Datenerfassungszeiträume erfasst. Fieber ist

definiert als eine orale Temperatur von ≥38,0 °C (100,4 °F). Die höchste Temperatur für jeden Tag wird im E-Tagebuch aufgezeichnet. Die Temperatur wird gemessen und auf eine Dezimalstelle genau aufgezeichnet und dann während der Analyse gemäß der in Tabelle 4 gezeigten Skala kategorisiert.

Wenn im E-Tagebuch ein Fieber von ≥ 39,0 °C (102,1 °F) gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person kann bestätigen, dass bei einem Teilnehmer Fieber über 40,0 °C (>104,0 °F) liegt. Wenn bei einem Teilnehmer bestätigtes Fieber über 40,0 °C (>104,0 °F) auftritt, muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen. Wenn festgestellt wird, dass ein Zusammenhang mit der Durchführung der Studienintervention besteht, werden weitere Impfungen bei diesem Teilnehmer abgebrochen .

Tabelle 4. Skala für Fieber

38,0–38,4 °C (100,4–101,1 °F)
38,5–38,9 °C (101,2–102,0 °F)
39,0–40,0 °C (102,1–104,0 °F)
> 40,0 °C (>104,0 °F)

8.2.2.5. Antipyretische Medikamente

Die Verwendung fiebersenkender Medikamente zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Studieninterventionen wird während des Berichtszeitraums (Tag 1 bis Tag 7) täglich im E-Tagebuch erfasst.

8.2.3. Stoppregeln

Für alle Etappen 1 gelten die folgenden StoppregelnSentinel-Kohorte Teilnehmer, basierend auf der Überprüfung von AE-Daten und E-Tagebuch-Reaktogenitätsdaten. Diese Daten werden vom Prüfer (oder einem medizinisch qualifizierten Beauftragten) und dem Sponsor fortlaufend überwacht, um jedes Ereignis, das möglicherweise zu einer Stoppregel beiträgt, umgehend zu identifizieren und zu kennzeichnen.

Das Studienteam des Sponsors wird während der ersten Phase entblindet, sodass es anhand der individuellen Studieninterventionszuteilung eines Teilnehmers beurteilen kann, ob eine Stoppregel erfüllt wurde oder nicht.

Für den Fall, dass das Personal des Sponsors bestätigt, dass eine Stoppregel erfüllt ist, werden die folgenden Maßnahmen eingeleitet:

-Das IRC wird alle relevanten Daten prüfen.

- Durch die Stoppregel wird die Randomisierung und Studieninterventionsverabreichung für den betroffenen Impfstoffkandidaten aller Dosisstufen und Altersgruppen angehalten.

-Das DMC prüft alle relevanten Daten.

- Für alle geimpften Teilnehmer werden alle anderen routinemäßigen Studiendurchführungsaktivitäten, einschließlich der laufenden Dateneingabe, der Meldung von Nebenwirkungen, dem Ausfüllen des E-Tagebuchs der Teilnehmer, der Entnahme von Blutproben und der Nachverfolgung der Teilnehmer, während der Pause fortgesetzt.

Eine Abbruchregel ist erfüllt, wenn nach der Verabreichung des Prüfimpfstoffs BNT162 eine der folgenden Regeln eintritt: Daten von Placebo-Empfängern tragen nicht zu den Abbruchregeln bei. Vom Ermittler bestätigte E-Tagebuch-Daten, die vom Teilnehmer fälschlicherweise eingegeben wurden, tragen nicht zu einer Stoppregel bei.

BNT162-Impfstoffkandidaten werden individuell auf ihren Beitrag zu den Stoppregeln hin untersucht. Die Dosierungsstufen und Altersgruppen der Impfstoffkandidaten werden dazu beitragen, die Regeln gemeinsam zu stoppen. Es ist jedoch möglich, dass die Empfehlungen einen Stopp oder eine Fortsetzung der Randomisierung mit einem der BNT162-Impfstoffkandidaten beinhalten.

Kriterien für die Stoppregeln für jeden BNT162-Impfstoffkandidaten:

1. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, ein SUE entwickelt, das vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend eingestuft wird oder für das es keine alternative, plausible, zuordenbare Ursache gibt.

2. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung eine lokale Reaktion oder ein systemisches Ereignis vom Grad 4 entwickelt, das vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend eingestuft wird oder für das es keine plausible Alternative gibt, zurechenbare Ursache.

3. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, bei mindestens einer täglichen Messung innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung Fieber über 40,0 °C (>104,0 °F) entwickelt, was vom Prüfer als möglicherweise damit zusammenhängend eingestuft wird, oder für die es keinen alternativen, plausiblen und zurechenbaren Grund gibt.

4. Wenn 2 Teilnehmer, die mit dem BNT162-Kandidaten (bei beliebiger Dosis) geimpft wurden, innerhalb von 21 Tagen nach der Impfung das gleiche oder ein ähnlich schweres (Grad 3) UE (einschließlich Laboranomalien) melden, was vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend eingestuft wurde oder wofür Es gibt keinen alternativen, plausiblen und zurechenbaren Grund.

5. Wenn ein Teilnehmer aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion stirbt oder eine Aufnahme auf die Intensivstation benötigt; Wenn diese Abbruchregel erfüllt ist, sollten alle verfügbaren klinischen und präklinischen Sicherheits- und Immunogenitätsdaten überprüft werden, um eine verstärkte COVID-19-Erkrankung festzustellen.

8.2.3.1. Randomisierung und Impfung nach Einhaltung einer Stoppregel

Sobald das IRC und das DMC die Sicherheitsdaten überprüft und Leitlinien bereitgestellt haben, wird vom Sponsor eine Benachrichtigung mit Anleitungen zum weiteren Vorgehen an die Standorte gesendet.

8.2.4. Überwachung von Ereignissen, die eine verstärkte COVID-19-Erkrankung darstellen könnten

Da es sich in den Phasen 1 und 2 um eine offene Sponsorenstudie handelt, führt der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durch, auch zum Zweck der Sicherheitsbewertung.

Teilnehmer in allen Phasen der Studie werden ab Besuch 1 auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung überwacht (sieheAbschnitt 8.13). Alle NAAT-bestätigten Fälle werden gleichzeitig vom IRC und dem DMC überprüft (sieheAbschnitt 9.6). Darüber hinaus sind Fälle einer symptomatischen und asymptomatischen Serokonversion zu SARS-CoV-2 (sieheAbschnitt 8.1) wird überprüft.

Der Zweck dieser Überprüfungen besteht darin, festzustellen, ob Merkmale jedes Falles im Vergleich zu den zum Zeitpunkt der Überprüfung verfügbaren Informationen ungewöhnlich erscheinen, insbesondere schwerwiegender sind. Indikatoren für den Schweregrad können eine beschleunigte Verschlechterung, die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts, die Notwendigkeit einer Beatmung oder der Tod sein. Die beobachteten Raten dieser Indikatoren werden mit dem verglichen, was in einer ähnlichen Population wie die Studienteilnehmer auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Überprüfung verfügbaren Informationen zu erwarten war. Da das DMC in der Lage ist, nicht verblindete Informationen zu überprüfen, wird es in Phase 3 (wenn das Sponsorpersonal verblindet wird) auch Fälle bei aktiven Impfstoff- und Placebo-Empfängern vergleichen können.

8.2.5. Schwangerschaftstest

Schwangerschaftstests können Urin- oder Serumtests sein, müssen jedoch eine Empfindlichkeit von mindestens haben
25 mIU/ml. Schwangerschaftstests werden im WOCBP zu den im aufgeführten Zeiten durchgeführtSoA, unmittelbar vor der Verabreichung jeder Impfdosis. Bevor die Teilnehmerin an der Studienintervention teilnehmen kann, ist ein negatives Schwangerschaftstestergebnis erforderlich. Schwangerschaftstests können auch wiederholt werden, wenn dies von IRBs/ECs verlangt wird oder wenn örtliche Vorschriften dies erfordern. Im Falle einer positiv bestätigten Schwangerschaft wird die Teilnehmerin von der Durchführung der Studienintervention ausgeschlossen, kann aber in der Studie verbleiben.

8.3. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Definitionen eines AE und eines SAE finden Sie inAnhang 3.

UE werden vom Teilnehmer (oder gegebenenfalls von einer Pflegekraft, einem Stellvertreter oder dem gesetzlich bevollmächtigten Vertreter des Teilnehmers) gemeldet.

Der Prüfer und alle qualifizierten Beauftragten sind für die Erkennung, Dokumentation und Aufzeichnung von Ereignissen verantwortlich, die der Definition eines UE oder SUE entsprechen, und sind weiterhin dafür verantwortlich, angemessene Informationen zu verfolgen und zu erhalten, um sowohl das Ergebnis zu bestimmen als auch zu beurteilen, ob das Ereignis die Kriterien für die Klassifizierung erfüllt als SUE eingestuft oder dazu geführt hat, dass der Teilnehmer die Studienintervention abgebrochen hat (sieheAbschnitt 7.1).

Jeder Teilnehmer wird auf nicht führende Weise zum Auftreten von UE befragt.

Darüber hinaus kann Pfizer Safety den Prüfer auffordern, zügig spezifische Folgeinformationen einzuholen.

8.3.1. Zeitraum und Häufigkeit für die Erfassung von AE- und SAE-Informationen

Der Zeitraum für das aktive Ermitteln und Sammeln von UEs und SAEs („aktiver Erfassungszeitraum") für jeden Teilnehmer beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der Teilnehmer seine Einverständniserklärung abgibt, die vor seiner Teilnahme an der Studie eingeholt wird (d. h. bevor er sich einer studienbezogenen Untersuchung unterzieht). Verfahren und/oder Erhalt einer Studienintervention), bis einschließlich Besuch 7 für Teilnehmer der Sentinel-Kohorte der Stufe 1, Besuch 4 für Nicht-Sentinel-Teilnehmer der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 und Besuch 3 für Teilnehmer der Stufe 3. Darüber hinaus müssen alle UE, die bis zu 48 Stunden nach jeder weiteren Blutentnahme auftreten, im CRF erfasst werden.

SAEs werden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Teilnehmer seine Einverständniserklärung abgibt, bis etwa 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention (Besuch 8 für Teilnehmer der Sentinel-Kohorte der Stufe 1, Besuch 5 für Teilnehmer der Nicht-Sentinel-Kohorte der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 und Besuch 4 für Stufe 3 Teilnehmer).

Die Nachbeobachtung durch den Prüfer wird während und nach dem aktiven Erfassungszeitraum fortgesetzt und bis die UE oder SUE oder ihre Folgeerscheinungen verschwinden oder sich auf einem für den Prüfer akzeptablen Niveau stabilisieren und Pfizer dieser Einschätzung zustimmt.

Für Teilnehmer, bei denen es sich um Bildschirmfehler handelt, endet der aktive Erfassungszeitraum, wenn der Bildschirmfehlerstatus ermittelt wird.

Tritt der Teilnehmer von der Studie zurück und widerruft er auch seine Einwilligung zur Erhebung zukünftiger Informationen, endet der aktive Erhebungszeitraum mit dem Widerruf der Einwilligung.

Wenn ein Teilnehmer die Studienintervention aufgrund eines UE oder SAE endgültig oder vorübergehend abbricht, muss das UE oder SAE im CRF erfasst und das SAE mithilfe des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe gemeldet werden.

Forscher sind nicht verpflichtet, aktiv nach UEs oder SUEs zu suchen, nachdem der Teilnehmer die Studienteilnahme abgeschlossen hat. Wenn der Prüfer jedoch zu irgendeinem Zeitpunkt nach Abschluss der Studie von einem SUE, einschließlich eines Todesfalls, erfährt und er/sie der Ansicht ist, dass das Ereignis in angemessenem Zusammenhang mit der Studienintervention steht, muss der Prüfer Pfizer das SUE unverzüglich melden unter Verwendung des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe.

8.3.1.1. Meldung SAEs an Pfizer Safety

Alle SAEs, die bei einem Teilnehmer während des aktiven Sammelzeitraums auftreten, wie in Abschnitt 8.3.1 beschrieben, werden Pfizer Safety auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe sofort nach Kenntnisnahme gemeldet und dürfen unter keinen Umständen 24 Stunden überschreiten, wie in angegeben Anhang 3. Der Prüfer übermittelt dem Sponsor alle aktualisierten SAE-Daten innerhalb von 24 Stunden nach deren Verfügbarkeit.

8.3.1.2. Erfassung nicht schwerwiegender UEs und SAEs im CRF

Alle nicht schwerwiegenden UEs und SAEs, die bei einem Teilnehmer während des aktiven Erhebungszeitraums gemäß Abschnitt 8.3.1 auftreten, werden im CRF erfasst. UE und SAEs, die nach Einholung der Einverständniserklärung, aber vor Beginn der Studienintervention auftreten, werden im Medical erfasst

Abschnitt „Anamnese/aktuelle Erkrankungen“ des CRF, nicht der Abschnitt „UE“. UE und SAEs, die nach Beginn der Studienintervention auftreten, werden im UE-Abschnitt des CRF erfasst.

Der Prüfer muss im CRF alle direkt beobachteten und alle vom Teilnehmer spontan gemeldeten UE und SAEs aufzeichnen.

8.3.2. Methode zur Erkennung von AEs und SAEs

Die Methode zur Erfassung, Bewertung und Beurteilung der Kausalität von UEs und SAEs sowie die Verfahren zum Ausfüllen und Übermitteln von SUE-Berichten finden Sie inAnhang 3.

Es wird darauf geachtet, bei der Erkennung von UEs und/oder SUEs keine Verzerrungen hervorzurufen. Eine offene und nicht führende verbale Befragung des Teilnehmers ist die bevorzugte Methode, um nach AE-Vorkommnissen zu fragen.

8.3.3. Nachverfolgung von UEs und SAEs

Nach dem ersten AE/SAE-Bericht ist der Prüfer verpflichtet, jeden Teilnehmer bei nachfolgenden Besuchen/ Kontakten proaktiv zu begleiten. Für jedes Ereignis muss der Ermittler angemessene Informationen verfolgen und einholen, bis eine Lösung oder Stabilisierung vorliegt, das Ereignis anderweitig erklärt wird oder der Teilnehmer für die Nachverfolgung verloren geht (wie in definiert).Abschnitt 7.3).

Im Allgemeinen umfassen Folgeinformationen eine ausreichend detaillierte Beschreibung des Ereignisses, um eine vollständige medizinische Beurteilung des Falles und eine unabhängige Feststellung möglicher Kausalität zu ermöglichen. Alle für die Veranstaltung relevanten Informationen, wie z. B. Begleitmedikamente und Erkrankungen, sind anzugeben. Im Falle des Todes eines Teilnehmers muss so schnell wie möglich eine Zusammenfassung der verfügbaren Autopsieergebnisse an Pfizer Safety übermittelt werden.

Weitere Informationen zum Nachsorgeverfahren finden Sie unterAnhang 3.

8.3.4. Regulatorische Meldepflichten für SAEs

Die unverzügliche Benachrichtigung des Sponsors über ein SUE durch den Prüfer ist von entscheidender Bedeutung, damit rechtliche Verpflichtungen und ethische Verantwortungen hinsichtlich der Sicherheit der Teilnehmer und der Sicherheit einer Studienintervention im Rahmen einer klinischen Prüfung erfüllt werden.

Der Sponsor hat die rechtliche Verantwortung, sowohl die örtliche Aufsichtsbehörde als auch andere Aufsichtsbehörden über die Sicherheit einer Studienintervention im Rahmen einer klinischen Prüfung zu informieren. Der Sponsor wird die länderspezifischen regulatorischen Anforderungen in Bezug auf die Sicherheitsberichterstattung an die Regulierungsbehörde, IRBs/ECs und Prüfer einhalten.

Sicherheitsberichte von Prüfärzten müssen für SUSARs gemäß den örtlichen behördlichen Anforderungen und den Richtlinien des Sponsors erstellt und bei Bedarf an die Prüfärzte weitergeleitet werden.

Ein Prüfer, der SUSARs oder andere spezifische Sicherheitsinformationen (z. B. eine Zusammenfassung oder Auflistung von SAEs) vom Sponsor erhält, wird diese überprüfen und dann zusammen mit dem/den SRSD(s) für die Studie einreichen und gegebenenfalls das IRB/EC benachrichtigen lokalen Anforderungen.

8.3.5. Exposition während der Schwangerschaft oder Stillzeit und berufliche Exposition

Die Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie die berufliche Exposition sind Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme durch den Prüfer meldepflichtig.

8.3.5.1. Exposition während der Schwangerschaft Eine

EDV liegt vor, wenn:

- Es wurde festgestellt, dass eine Teilnehmerin schwanger war, während sie die Studienintervention erhielt oder nachdem sie diese beendet hatte.
- Ein männlicher Teilnehmer, der eine Studienintervention erhält oder diese abgebrochen hat, setzt eine Partnerin vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis herum aus.
- Es wird festgestellt, dass eine Frau schwanger ist, während sie einer Studienintervention aufgrund von Umwelteinflüssen ausgesetzt ist oder ausgesetzt war. Nachfolgend finden Sie Beispiele für Umweltbelastungen während der Schwangerschaft:
  - Ein weibliches Familienmitglied oder eine medizinische Fachkraft meldet, dass sie schwanger ist, nachdem sie der Studienintervention durch Inhalation oder Hautkontakt ausgesetzt war.
  - Ein männliches Familienmitglied oder ein Gesundheitsdienstleister, der der Studienintervention durch Inhalation oder Hautkontakt ausgesetzt war, setzt seine Partnerin dann vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis herum aus.

Der Prüfer muss EDP innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme des Prüfers an Pfizer Safety melden, unabhängig davon, ob ein SUE aufgetreten ist. Die übermittelten ersten Informationen sollten das voraussichtliche Entbindungsdatum enthalten (siehe unten für Informationen zum Schwangerschaftsabbruch).

- Wenn bei einem Teilnehmer oder dem Partner eines Teilnehmers EDP auftritt, muss der Prüfer diese Informationen auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe und einem EDP-Ergänzungsformular an Pfizer Safety melden, unabhängig davon, ob ein SAE aufgetreten ist. Einzelheiten zur Schwangerschaft werden nach Beginn der Studienintervention und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention erhoben.
- Wenn EDP im Rahmen einer Umweltexposition auftritt, muss der Prüfer Informationen an Pfizer Safety unter Verwendung des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe und des EDP-Ergänzungsformulars melden. Da sich die Expositionsinformationen nicht auf den an der Studie teilnehmenden Teilnehmer beziehen, werden die Informationen nicht in einem CRF aufgezeichnet. Eine Kopie des ausgefüllten SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

Für alle EDP-Berichte mit unbekanntem Ausgang wird eine Nachuntersuchung durchgeführt, um allgemeine Informationen über die Schwangerschaft und deren Ausgang zu erhalten. Der Prüfer wird die Schwangerschaft bis zum Abschluss (oder bis zum Schwangerschaftsabbruch) verfolgen und Pfizer Safety über das Ergebnis informieren

Folgemaßnahmen zum ursprünglichen EDP-Ergänzungsformular. Bei einer Lebendgeburt kann die strukturelle Integrität des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt beurteilt werden. Im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs sollten die Gründe für den Schwangerschaftsabbruch angegeben werden und, wenn klinisch möglich, die strukturelle Integrität des entbundenen Fötus durch eine grobe visuelle Untersuchung beurteilt werden (es sei denn, die Ergebnisse der Voruntersuchung lassen eindeutig auf eine angeborene Anomalie schließen). Befunde werden gemeldet).

Abnormale Schwangerschaftsausgänge gelten als SAEs. Wenn das Ergebnis der Schwangerschaft die Kriterien für ein SUE erfüllt (z. B. Eileiterschwangerschaft, Spontanabort, intrauteriner fetaler Tod, Tod des Neugeborenen oder angeborene Anomalie), sollte der Prüfer die Verfahren zur Meldung von SUE befolgen. Weitere Informationen zu Schwangerschaftsausgängen, die Pfizer Safety als SAEs gemeldet werden, folgen:

-Spontane Abtreibung, einschließlich Fehlgeburt und versäumter Abtreibung;

- Todesfälle bei Neugeborenen, die innerhalb eines Monats nach der Geburt auftreten, sollten unabhängig von der Kausalität als SUEs gemeldet werden. Darüber hinaus sollten Todesfälle bei Säuglingen nach einem Monat als SAEs gemeldet werden, wenn der Prüfer feststellt, dass der Tod des Säuglings mit der Exposition gegenüber der Studienintervention zusammenhängt oder möglicherweise damit zusammenhängt.

Zusätzliche Informationen zum EDV können vom Sponsor angefordert werden. Die weitere Nachverfolgung des Geburtsergebnisses wird von Fall zu Fall erfolgen (z. B. Nachsorge bei Frühgeborenen zur Feststellung von Entwicklungsverzögerungen). Im Falle einer väterlichen Exposition stellt der Ermittler dem Teilnehmer das Formular zur Freigabe von Informationen zur schwangeren Partnerin zur Verfügung, das er an seinen Partner weiterleiten kann. Der Prüfer muss in den Quelldokumenten dokumentieren, dass der Teilnehmer das Formular zur Offenlegung von Informationen über schwangere Partner zur Weitergabe an seinen Partner erhalten hat.

8.3.5.2. Exposition während des Stillens Eine

Exposition während des Stillens liegt vor, wenn:

- Es wurde festgestellt, dass eine Teilnehmerin während der Studienintervention oder nach Beendigung der Studie stillt.
- Es wurde festgestellt, dass eine Frau stillt, während sie Studieninterventionen ausgesetzt war oder ausgesetzt war (d. h. Umweltexposition). Ein Beispiel für eine Umweltexposition während des Stillens ist ein weibliches Familienmitglied oder eine medizinische Fachkraft, die berichtet, dass sie stillt, nachdem sie der Studienintervention durch Einatmen oder Hautkontakt ausgesetzt war.

Der Prüfer muss Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden, nachdem er davon Kenntnis erlangt hat, eine Exposition während des Stillens melden, unabhängig davon, ob ein SUE aufgetreten ist. Die Informationen müssen mithilfe des Vaccines SAE-Berichtsformulars gemeldet werden. Wenn die Exposition während des Stillens im Rahmen einer Umweltexposition erfolgt, beziehen sich die Expositionsinformationen nicht auf die an der Studie teilnehmende Teilnehmerin,Daher werden die Informationen nicht auf einem aufgezeichnet

CRF. Eine Kopie des ausgefüllten SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

Ein Expositionsbericht während der Stillzeit wird nicht erstellt, wenn ein Pfizer-Arzneimittel, das speziell für die Verwendung bei stillenden Frauen zugelassen ist (z. B. Vitamine), gemäß der genehmigten Verwendung verabreicht wird. Wenn beim Säugling jedoch eine SUE im Zusammenhang mit einem solchen Medikament auftritt, wird die SUE zusammen mit der Exposition während des Stillens gemeldet.

8.3.5.3. Exposition durch Beruf

Eine berufliche Exposition liegt vor, wenn eine Person ungeplanten direkten Kontakt mit der Studienintervention hat, was zum Auftreten einer UE führen kann oder auch nicht. Zu diesen Personen können Gesundheitsdienstleister, Familienmitglieder und andere Personen gehören, die an der Betreuung des Studienteilnehmers beteiligt sind.

Der Prüfer muss die berufliche Exposition gegenüber Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden nach Kenntniserlangung melden, unabhängig davon, ob eine damit verbundene SUE vorliegt. Die Informationen müssen mithilfe des Vaccines SAE-Berichtsformulars gemeldet werden. Da sich die Informationen nicht auf einen an der Studie teilnehmenden Teilnehmer beziehen, werden sie nicht in einem CRF erfasst. Eine Kopie des ausgefüllten SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

8.3.6. Medikationsfehler

Medikationsfehler können aus der Verabreichung oder Einnahme der Studienintervention durch den falschen Teilnehmer, zur falschen Zeit oder in der falschen Dosierungsstärke resultieren.

Im Rahmen klinischer Studien kann es zu Gefährdungen durch die untersuchte Studienintervention kommen, beispielsweise durch Medikationsfehler.

Sicherheitsveranstaltung	**Aufgenommen im CRF**	**Wird innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe an Pfizer Safety gemeldet**
Medikationsfehler	Alle (unabhängig davon, ob mit einer AE verbunden)	Nur wenn mit einer SAE verbunden

Zu den Medikationsfehlern zählen:

-Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Exposition der Teilnehmer gegenüber der Studienintervention;

- Mögliche Medikationsfehler oder Anwendungen außerhalb der im Protokoll vorgesehenen, die den Studienteilnehmer betreffen oder nicht;

-Die Verwaltung abgelaufener Studieninterventionen;

- Die Durchführung einer falschen Studienintervention;
- Die Verabreichung einer falschen Dosierung;
- Die Verabreichung von Studieninterventionen, bei denen eine Temperaturabweichung vom angegebenen Lagerbereich aufgetreten ist, es sei denn, der Sponsor stellt fest, dass die betreffende Studienintervention für die Verwendung akzeptabel ist.

Solche Medikationsfehler, die bei einem Studienteilnehmer auftreten, sind auf der Medikationsfehlerseite des CRF zu erfassen, bei der es sich um eine spezielle Version der AE-Seite handelt.

Im Falle eines Medikamentendosierungsfehlers sollte der Sponsor unverzüglich benachrichtigt werden.

Unabhängig davon, ob der Medikationsfehler mit einem UE einhergeht oder nicht, wird der Medikationsfehler nach Feststellung des Prüfarztes auf der Seite „Medikationsfehler" des CRF aufgezeichnet und gegebenenfalls alle damit verbundenen UE(s), schwerwiegend und nicht schwerwiegend, werden auf dieser Seite erfasst die AE-Seite des CRF.

Medikationsfehler sollten Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden auf einem Vaccines SAE-Berichtsformular gemeldet werden**nur in Verbindung mit einer SAE.**

8.4. Behandlung einer Überdosierung

Für diese Studie gilt jede Dosis der Studienintervention, die innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden größer als 1 Dosis der Studienintervention ist, als Überdosis.

Pfizer empfiehlt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Prüfer:

1. Kontaktieren Sie sofort den medizinischen Monitor.

2. Überwachen Sie den Teilnehmer genau auf etwaige UE/SAEs.

3. Dokumentieren Sie die Menge der Überdosis sowie die Dauer der Überdosis im CRF.

4. Eine Überdosierung ist dem Sicherheitsdienst zu melden**nur in Verbindung mit einer SAE.**

Entscheidungen über Dosisunterbrechungen oder -änderungen werden vom Prüfer in Absprache mit dem medizinischen Monitor auf der Grundlage der klinischen Bewertung des Teilnehmers getroffen.

8.5. Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.6. Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.7. Genetik

Die Genetik (spezifizierte Analysen) wird in dieser Studie nicht ausgewertet.

8.8. Biomarker

Biomarker werden in dieser Studie nicht evaluiert.

8.9. Immunogenitätsbewertungen

Die Beurteilung der Immunogenität ist in beschriebenAbschnitt 8.1.

8.10. Gesundheitsökonomie

Gesundheitsökonomische/medizinische Ressourcennutzung und gesundheitsökonomische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.11. Studienabläufe

8.11.1. Sentinel-Kohorten der Stufe 1

8.11.1.1. Screening: (0 bis 14 Tage vor Besuch 1)

Vor der Einschreibung und bevor studienbezogene Verfahren durchgeführt werden, wird vom Teilnehmer eine freiwillige, schriftliche, studienspezifische Einverständniserklärung eingeholt. Jede Unterschrift auf dem ICD muss vom Unterzeichner persönlich datiert sein. Der Prüfer oder sein Beauftragter wird den ICD ebenfalls unterzeichnen. Dem Teilnehmer muss eine Kopie des unterschriebenen und datierten ICD ausgehändigt werden. Die Quelldaten müssen widerspiegeln, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor der Teilnahme an der Studie eingeholt wurde.

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Der Besuch kann sich jedoch auch über mehr als einen Tag erstrecken.

-Vergeben Sie eine einzelne Teilnehmernummer über das IRT-System.

- Ermitteln Sie die Demografie des Teilnehmers (einschließlich Geburtsdatum, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit). Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.
- Besorgen Sie sich eine Anamnese von klinischer Bedeutung.
- Informieren Sie sich über die derzeit eingenommenen Medikamente.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung einschließlich Vitalfunktionen (Gewicht, Größe, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) durch und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml) zur serologischen Beurteilung einer früheren COVID-19-Infektion.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.
- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3. Nebenwirkungen, die vor der Dosierung auftreten, sollten im Anamnese-CRF vermerkt werden.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden, wenn es zu einer schwerwiegenden Erkrankung oder einem Krankenhausaufenthalt kommt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Vervollständigen Sie das CRF.

8.11.1.2. Besuch 1 – Impfung 1: (Tag 1)

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Screening-Labors (Hämatologie und Chemie sowie HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests).

- Besorgen Sie sich zwei Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen). Eine Person wird innerhalb von 24 Stunden getestet (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) und die Impfung wird nur dann durchgeführt, wenn sie NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist. Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

- Erhalten Sie mithilfe des IRT-Systems die Randomisierungsnummer des Teilnehmers und die Zuordnung der Studieninterventionen. Diese Informationen können sowohl vom verblindeten als auch vom nicht verblindeten Standortpersonal eingeholt werden.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Die ersten 5 geimpften Teilnehmer in jeder Sentinel-Gruppe der Stufe 1 müssen mindestens 4 Stunden nach der Impfung von blindem Standortpersonal auf akute Reaktionen beobachtet werden. Bei danach eingeschriebenen Teilnehmern muss das Personal des verblindeten Standorts den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Geben Sie ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der täglichen Temperaturen aus und geben Sie eine Gebrauchsanweisung.

- Erklären Sie die für diese Studie verfügbaren E-Tagebuch-Technologien und unterstützen Sie den Teilnehmer beim Herunterladen der Studienanwendung auf das eigene Gerät des Teilnehmers oder geben Sie bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät aus. Geben Sie Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.3. Besuch 2 – Folgebesuch am nächsten Tag (Impfung 1): (1 bis 3 Tage nach Besuch 1)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

-Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.4. Besuch 3 – einwöchiger Folgebesuch (Impfung 1): (6 bis 8 Tage nach Besuch 1)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.5. Besuch 4 – Impfung 2: (19 bis 23 Tage nach Besuch 1)

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Besorgen Sie sich zwei Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen). Eine Person wird innerhalb von 24 Stunden getestet (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) und die Impfung wird nur dann fortgesetzt, wenn sie NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist. Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Wenn nicht, sollte der Teilnehmer keine weitere Studienintervention erhalten, sondern bleibt in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit zu bewerten (siehe Abschnitt 7.1).

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer über ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der Tagestemperaturen verfügt.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer mit der von ihm gewählten E-Tagebuch-Plattform vertraut bleibt, bestätigen Sie die Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.6. Besuch 5 – einwöchiger Folgebesuch (Impfung 2): (6 bis 8 Tage nach Besuch 4)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.
- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.7. Besuch 6 – 2-wöchiger Folgebesuch (Impfung 2): (12 bis 16 Tage nach Besuch 4)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, einschließlich der Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen), und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

-Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Sammeln Sie das E-Tagebuch des Teilnehmers oder helfen Sie dem Teilnehmer dabei, die Studienanwendung von seinem persönlichen Gerät zu entfernen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.1.8. Besuch 7 – 1-monatiger Folgebesuch: (28 bis 35 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.1.9. Besuch 8 – 6-monatiger Folgebesuch: (154 bis 168 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie SAEs wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.1.10. Besuch 9 – 12-monatiger Folgebesuch: (350 bis 378 Tage nach Besuch 4)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.1.11. Besuch 10 – 24-monatiger Folgebesuch: (714 bis 742 Tage nach Besuch 4)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2. Nonsentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2

8.11.2.1. Besuch 1 – Impfung 1: (Tag 1)

Vor der Einschreibung und bevor studienbezogene Verfahren durchgeführt werden, wird vom Teilnehmer eine freiwillige, schriftliche, studienspezifische Einverständniserklärung eingeholt. Jede Unterschrift auf dem ICD muss vom Unterzeichner persönlich datiert sein. Der Prüfer oder sein Beauftragter wird den ICD ebenfalls unterzeichnen. Dem Teilnehmer muss eine Kopie des unterschriebenen und datierten ICD ausgehändigt werden. Die Quelldaten müssen widerspiegeln, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor der Teilnahme an der Studie eingeholt wurde.

Es wird davon ausgegangen, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden.

-Vergeben Sie eine einzelne Teilnehmernummer über das IRT-System.

- Ermitteln Sie die Demografie des Teilnehmers (einschließlich Geburtsdatum, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit). Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.

-Besorgen Sie sich eine Anamnese von klinischer Bedeutung.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung einschließlich Vitalfunktionen (Gewicht, Größe, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) durch und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Erhalten Sie mithilfe des IRT-Systems die Randomisierungsnummer des Teilnehmers und die Zuordnung der Studieninterventionen. Diese Informationen können sowohl vom verblindeten als auch vom nicht verblindeten Standortpersonal eingeholt werden.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

-Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Geben Sie ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der täglichen Temperaturen aus und geben Sie eine Gebrauchsanweisung.

- Erklären Sie die für diese Studie verfügbaren E-Tagebuch-Technologien und unterstützen Sie den Teilnehmer beim Herunterladen der Studienanwendung auf das eigene Gerät des Teilnehmers oder geben Sie bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät aus. Geben Sie Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.2.2. Besuch 2 – Impfung 2: (19 bis 23 Tage oder 56 bis 70 Tage nach Besuch 1) Das Fenster für Besuch 2 hängt vom Dosierungsplan für die zugewiesene Gruppe ab.

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Wenn nicht, sollte der Teilnehmer keine weitere Studienintervention erhalten, sondern bleibt in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit zu bewerten (sieheAbschnitt 7.1).

-Messen Sie die Körpertemperatur des Teilnehmers.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer über ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der Tagestemperaturen verfügt.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer mit der von ihm gewählten E-Tagebuch-Plattform vertraut bleibt, bestätigen Sie die Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.